

Aus dem Institut und Poliklinik für Nuklearmedizin am
Universitätskrankenhaus der Universität Erlangen-Nürnberg

Vorstand: Professor Dr. med. F. Wolf

Untersuchungen über humorale Einflüsse
beim Nachweis
des Hepatitis-B_s (surface)-Antigens
mittels Radioimmunassay AUSRIA I-125[®]

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Rainer Franz Tichy
aus Regensburg



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41548420_0053

Aus dem Institut und Poliklinik für Nuklearmedizin am
Universitätskrankenhaus der Universität Erlangen-Nürnberg

Vorstand: Professor Dr. med. F. Wolf

Untersuchungen über humorale Einflüsse
beim Nachweis
des Hepatitis-B_s (surface)-Antigens
mittels Radioimmunassay AUSRIA I-125[®]



Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Rainer Franz Tichy
aus Regensburg

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen-Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. F. Wolf

Tag der mündlichen Prüfung: 10. März 1977

Inhaltsübersicht

	<u>Seite</u>
I Einleitung	1
II a) Aufgabenstellung	2
b) Material	2
c) Methodik des AUSRIA-I-125 Testsubstanzen	3
d) Versuchsdurchführung und Bewertung	4
e) Methodik und Herstellung der Latex-HAA-Reagenz	4
III Ergebnisse	6
Mathematische Überlegungen	7
IV Diskussion	10
V Zusammenfassung	15
VI Anhang	16
Tabellen	
Graphische Darstellungen	
Angaben zum Untersuchungsmaterial	38
Literaturverzeichnis	46
Lebenslauf	55

Einleitung

Die seit Jahren bekannten Hepatitisformen A und B mit klinisch gleicher Symptomatik, jedoch unterschiedlich langer Inkubationszeit (3,44,61,50), lassen sich heute durch den ausgereifteren Nachweis des von Blumberg 1964 erstmals beschriebenen "Australia Antigens" (12,13) klar voneinander abgrenzen. Die Korrelation der Serumhepatitis (Typ B) mit dem Hepatitis-Bs(surface)-Antigen (gültige internationale Bezeichnung für die früheren Synonyma: Australia Antigen = AuAg, Hepatitis-associated-antigen = HAA, Hepatitis-B-Antigen = HB-Ag und Australia-Serumhepatitis-Antigen = Au-SH-Ag) (19,49,56,57) wird derzeit als erwiesen angesehen (3,15,54,57,60,67). Damit erhält dieses Antigen eine erhebliche Bedeutung in der Differenzierung von Lebererkrankungen, besonders aber dient der Nachweis von Hepatitis-Bs-Antigen (HBs-Ag) der Ermittlung und Ausschaltung von Trägern unter den Blutspendern zur Reduzierung des Risikos einer Transfusionshepatitis (25,45). Die mehr als zehn Jahre andauernde Erforschung des Erregers der Serumhepatitis hat eine Vielzahl von Nachweismethoden erbracht, die sich in ihrer Empfindlichkeit und Spezifität teilweise erheblich unterscheiden. Die heute gebräuchlichen Methoden zum Nachweis des HBs-Antigens (9) können in drei Generationen eingeteilt werden (46). Zur ersten Generation zählt die Immundiffusion nach Ouchterlony (60). In die zweite Generation wird die Überwanderungselektrophorese (Immunelektrophorese) (4,59) und die Komplementbindungsreaktion (34,42,64) eingeordnet. Zur dritten Generation gehören die Radioimmunoassays (1,18,22,27,30,33,36,38,39,47,55,75,76), die passive Hämagglutination (36,74) und die Immunelektronenmikroskopie (11,57). Als besonders empfindlich gelten die radioimmunologischen Methoden (33), die nach einer Vereinfachung der Arbeitstechniken Eingang in den Routinebetrieb gefunden

haben (45,46,67). Der von der Firma Abbott Laboratories Chicago (Vertrieb: Deutsche Abbott, Ingelheim/Rh.) entwickelte AUSRIA I-125 Test gestattet bereits eine in der Praxis gut durchzuführende Auswertung, wurde jedoch durch die Weiterentwicklung zum AUSRIA II-125 Test in der Empfindlichkeit und Praktikabilität wesentlich verbessert (46). Ziel dieser Arbeit war es, Serumbestandteile zu finden, die durch unspezifische Reaktionen mit den Nachweisreagentien im Radioimmunoassay den tatsächlichen HBs-Ag-Gehalt des Untersuchungsserums verschleiern und zu falsch-positiven wie falsch-negativen Ergebnissen führen könnten. Aus diesem Grund sollten Makroglobuline, humanes Gammaglobulin, sogenannte Rheumafaktoren und auch pathologische Plasmalipide den bekannten HBs-Ag-Seren und ihren Verdünnungen zugesetzt und die Impulsraten der jeweiligen Ansätze mit denen der normalen Serienverdünnung verglichen werden. Man ging dabei von der Vorstellung aus, daß der Grad der unspezifischen Bindung vom Mengenverhältnis der spezifischen zu den unspezifischen Reaktionspartnern abhängt. Hinsichtlich der Rheumafaktoren sollte zusätzlich untersucht werden, ob eine vorangegangene unspezifische Reaktion mit unterschiedlicher Rheumafaktorkonzentration den nachfolgenden spezifischen Bindungsmechanismus des AUSRIA stören könnte. Ferner sollte der ursprüngliche AUSRIA I-125 mit der wegen seiner unkomplizierten Verfahrensweise früher häufig verwendeten Latex-HAA-Reagenz (Behringwerke Marburg) verglichen werden. Der Vertrieb dieser Komplementbindungsreaktion wurde im Jahre 1973 bereits eingestellt (70).

Material:

Für die vorliegende Arbeit stand ein Serum-Reservoir von 37 AUSRIA I-125 positiven Patienten aus einer Isolierstation zur Verfügung (+). Der Vergleich des Radioimmunoassays mit der Latex-HAA-Reagenz wurde an Hand von 55 Patientenserumseren durchgeführt, wobei Seren von 37 Patienten der Med.Univ.klinik Erlangen entstammen (++). Die AUSRIA-positiven Seren wurden für die jeweiligen Versuchsansätze zufällig ausgewählt.

Methodik und Testsubstanzen des AUSRIA I-125-Test

Der AUSRIA I-125-Test ist ein direkter Radioimmunoassay in der Festkörperphase, der nach dem Prinzip der Sandwichmethode in zwei Phasen abläuft (2,51,62). Im ersten Schritt wird ein im Patientenserum vorhandenes HBs-Ag an den wandständigen Antikörper (Anti-HBs) gebunden. Der im zweiten Schritt zugesetzte radioaktive Antikörper (Anti-HBs) wird seinerseits proportional an das verbliebene HBs-Ag fixiert und kann mit einem Szintillationszähler gemessen werden. Die dabei verwendeten Antikörper gegen das Hepatitis-B(surface)-Antigen werden aus Meerschweinchenserum gewonnen, deren Bildung nach vorangegangener Injektion mit einer standardisierten Mischung aus gereinigten HBs-Ag-positiven Plasmata induziert wurde. Die Kombination der durch Agar-Gel-Diffusion, Counter-Immunelektrophorese, Elektronenmikroskopie und Komplementbindung als HBs-Ag-positiv ausgewiesenen Seren enthalten einen durchschnittlichen AGD-Titer gegen den Subtyp ad von 1:512 und gegen den Subtyp ay von 1:256 (51). Die Markierung des im zweiten Schritt des Testes zugesetzten Antikörpers erfolgt nach Hunter und Greenwood mit ^{125}J . Durch Verdünnung mit Kalbsserum wird eine abschließende Radioaktivität von $1\mu\text{Ci/ml}$ erreicht. Die Auskleidung der Polypropylenteströhrchen mit nichtradioaktivem Antikörper gegen HBs-Ag geschieht durch eine einfache 24-stündige Inkubation eines Hyperimmunserums mit anschließender Entfernung des nicht fixierten Antikörpers. Das für die Versuchsdurchführung notwendige Kontrollserum entsteht aus einer Mischung von vielen Plasmata, die sich im AUSRIA-Verfahren als HBs-Ag und Anti-HBs-Ag-negativ erwiesen haben.

Versuchsdurchführung und Bewertung des AUSRIA I-125

Die mit dem Antikörper gegen HBs-Ag beschichteten Polypropylenröhrchen wurden mit 0,1 ml Patientenserum oder mit 0,1 ml des jeweiligen Versuchsansatzes einheitlich, um gleiche Versuchsbedingungen zu erhalten, bei Zimmertemperatur 16 Stunden inkubiert. Nach fünfmaliger Waschung mit jeweils 2 ml 0,01 M Trispuffer wurden die Röhrchen mit 0,1ml der ^{125}J -markierten Antikörperlösung für 90 Minuten versetzt. Danach erfolgte erneut ein fünfmaliger Waschvorgang mit sorgfältiger Aspiration der Restlösung.

Die Messung der am Röhrchenboden spezifisch gebundenen ^{125}J -markierten Antikörper gegen HBs-Ag wurde mit einem Loch-Szintillationszähler (Gammazähler) durchgeführt und die Aktivität von Impulsen pro Minute (IPM) angegeben. Parallel mit jedem Versuchsansatz wurden entsprechend den Bewertungsvorschriften nach Ling und Overby (2,51) sieben negative und drei positive Kontrollen mitgeführt. Danach wurden Seren als HBs-Ag positiv eingestuft, wenn die erreichten Impulsraten sieben Standardabweichungen über dem arithmetischen Mittelwert der negativen Kontrollen lagen. Zur routinemäßigen Berechnung des kritischen Wertes wurde das 2,1-fache des arithmetischen Mittelwertes der negativen Kontrollseren benutzt (= negativer Grenzwert). Die positiven Kontrollseren dienten lediglich zur Absicherung der Arbeitstechnik.

Methode und Herstellung der Latex-HAA-Reagenz

Zum Nachweis des HBs-Ag (früher Hepatitis-associated-antigen) im Latex-Agglutinationstest werden von den Behringwerken eine Latex-HAA-Reagenz und ein positives und negatives Kontrollserum geliefert. Die Latex-HAA-Reagenz besteht aus einer wässrigen Suspension von Latex-Polystyrol-Partikeln,

beladen mit einer Gammaglobulinfraktion, die spezifische Antikörper gegen HBs-Ag enthält. Das Anti-HBs-Serum wird bei der Immunisierung von Kaninchen mit HBs-Ag positivem Serum gewonnen. Bei der Durchführung des Testes mischt man einen Tropfen des unverdünnten zu untersuchenden Serums mit einem Tropfen der Latex-Reagenz und schüttelt mit der Hand. Bei HBs-Ag positiven Seren erfolgt eine Agglutination. Zur Überprüfung der optischen Ergebnisse dienen bei jedem Versuch mitlaufende HBs-Ag positive und negative Kontrollseren. (6,16)

- + Herrn Professor Dr.med. P.Döring vom Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg danke ich ergebenst für die Überlassung des Untersuchungsmaterials und der klinischen Befunde.
- ++ Herrn Dr.med.Hoensch und meinem Kommilitonen Erich Schirner danke ich für die gute Zusammenarbeit bei der vergleichenden Bestimmung

ER G E B N I S S E

Bei den zahlreichen Versuchsdurchläufen wurde oft ein- und dasselbe Serum unverdünnt mit verschiedenen Testkits gemessen (Tab.: 1). Obwohl die Impulsraten zur Angleichung der Versuchsbedingungen nach Elimination des Nulleffektes als Vielfaches des arithmetischen Mittelwertes der negativen Kontrollseren (Einzelwerte eng um den arithm. MW) ausgedrückt wurden (hier bez. als "spezifische Kitrate"), konnte keine rechnerische Beziehung gefunden werden, die es gestattet, HBs-Ag-positive Seren in verschiedenen Testkits miteinander zu vergleichen.

In einer anderen Untersuchung wurden die Impulsraten unverdünnter Seren, die mit einem AUSRIA-Testkit ermittelt wurden, mit dem Titer, der sich durch Verdünnung in einem anderen Versuchslauf ergab in Beziehung gesetzt (Tab.:2). Dabei zeigt sich eine relativ große Streuung der Einzelwerte. Die Anzahl der Ereignisse ($n=14$) gestattet keine mathematische Auswertung.

Zur Bestimmung des HBs-Ag-Titers und des charakteristischen Verlaufes einer HBs-Ag Verdünnungskurve wurden von 15 HBs-Ag-positiven Seren Serienverdünnungen ($1: 10^x$, $x=0$ bis $x=4$) mit physiologischer NaCl-Lösung erstellt (Tab.:3 /Abb.: 1). Bei 9 Seren wurde zusätzlich die Verdünnung $1 : 2$ getestet. Alle Meßergebnisse entstammen einem Testkit.

Die graphische Darstellung (Abb.:1) zeigt ein weit-gefächertes Spektrum der Verdünnungskurven. Der größte Teil der verdünnten Seren erreicht erst im Bereich zwischen $1 : 1\ 000$ und $1 : 10\ 000$ den für die Bewertung kritischen Punkt (IPM kleiner 2,1,x neg. MW). Dabei ist auffällig,

daß hohe Impulsraten auch höhere Verdünnungen erreichen als niedere. Unverdünnt hohe Ausgangsimpulse steigen bei Verdünnung im Bereich 1 : 10 stark an, verlaufen bis 1 : 100 annähernd plateau-förmig und erreichen ihre größte Neigung erst nach der Verdünnung 1 : 1000. Seren mit unverdünnt geringer Ausgangsimpulsrate steigen bis 1 : 10 zum überwiegenden Teil nicht an, sondern fallen fast gleichmäßig mit geringer Neigung auf einen mäßigen Titer ab. Seren, die von ein und demselben Patienten stammen, zeigen gleichsinniges Verhalten.

Mathematische Überlegungen:

Auf Grund dieses uneinheitlichen Kurvenverlaufes kann man davon ausgehen, daß die Impulsraten von HBs-Ag-Verdünnungsreihen weder der exponentiellen Funktion $y = -a^x + t$ gehorchen, d.h. bei halblogarithmischer Darstellung eine Gerade ergeben, noch einheitlich durch eine andere mathematische Funktion charakterisiert werden können.

Eine brauchbare Lösung, von einander abweichende Verdünnungsreihen zu vergleichen, bietet allein die Betrachtung der Impulsdifferenzen bei dem jeweiligen Verdünnungsgrad. Bei der gewählten Versuchsanordnung mit gegenläufigen Konzentrationen (HBs-Ag: 1 : 2^x , $x = 0$ bis 11 / Serumbestandteil: 1 : 2^{11-x} , $x = 0$ bis 11) beträgt das Verhältnis von HBs-Ag-Gehalt zur Konzentration des Untersuchungstoffes 2^{11-2x} . Der ursprünglich wirksame HBs-Ag-Gehalt sinkt also im Verhältnis zum zugesetzten Serumbestandteil wie 1 : 4^x .

Bei einer nachweisbaren Wirkung der fremden Serumbestandteile müßten sich bei halblogarithmischer Darstellung der Impulsdifferenzen in Abhängigkeit zum Verdünnungsgrad Geraden ergeben, deren Steigungen doppelt so groß sein müßten, wie bei konstanter Konzentration der zugesetzten Serumfraktionen.

Zwei Makroglobulin-haltige Seren, ein Gammaglobulinpräparat, drei Rheumafaktor-haltige Seren und zwei pathologische Fettfraktionen wurden daraufhin untersucht, wie weit sie in der Lage sind, HBs-Ag-Bestimmungen mit dem AUSRIA I-125 zu verändern. In vitro in steigender Konzentration HBs-Ag-Verdünnungsreihen zugesetzt, zeigte sich mit wenigen Ausreißern von Einzelmessungen ein nahezu paralleles Kurvenverhalten der zu vergleichenden Seren. (Tab.: 4,5,6,7,8,9, 10,11, Abb.: 2,3,4,5,6,7,8,9,)

Wenn auch die für die Bewertung des HBs-Ag-Gehaltes maßgeblichen kritischen Impulsraten (= $2,1 \times$ arithm. MW der negat. Kontrollseren) bei differierenden Titerstufen erreicht wurden, so lassen sich doch in keinem einzigen Fall bei der Betrachtung der Impulsdifferenzen (Abb.: 10) Ausgleichsgeraden konstruieren (Steigung größer Null), die für eine Beeinflussung des AUSRIA I 125 durch Makroglobulin, Gammaglobulin, Rheumafaktoren und Plasmalipide beweisend wären.

Um eine mögliche Bindung von Rheumafaktoren an den wandständigen Antikörper näher zu bestimmen, wurden vor der üblichen Inkubation HBs-Ag-positiver Seren Rheumafaktor-positive und zur Kontrolle Rheumafaktor-negative Seren sieben Stunden lang inkubiert. Eine mögliche Bindung bzw. Behinderung der Bindung an den Antikörper (Anti-HBs) der nachfolgenden HBs-Ag-Anti-HBs-Reaktion müßte die Impulsrate senken.

Dabei zeigte sich sowohl durch Rheumafaktor-positive als auch durch Rheumafaktor-negative Seren ein erhebliches Absinken der Impulsraten (bis zu 70 %) der ursprünglichen Ausgangswerte. Auf Grund dieser Messungen lassen sich keine Aussagen über immunologische Bindungen der Rheumafaktoren machen. (Tab.: 12,13, Abb.: 11,12,)

Bei dem Vergleich des AUSRIA I-125 mit dem Latex-agglutinationstest (Latex-HAA-Reagenz^R) zeigte sich eine Übereinstimmung von nur 52,7% (Tab.:45/Abb.:13). Der Latex-Test wies eine beträchtliche Zahl von falsch-positiven Reaktionen auf (64,9%). Diejenigen Fälle, die bestätigt werden konnten (35,1%), zeigen zu einem überwiegenden Teil (84,6%) klinisch auffällige Patienten (Vergl.nr. 1, 2, 3, 10, 19, 26, 37, 41, 43, 45, 46) mit Verdacht auf oder Manifestation einer Form der Hepatitis. Die negativen Reaktionen des Latex-Testes konnten zu 88,8% bestätigt werden.

Diskussion:

Der Radioimmunoassay gilt seit einigen Jahren als der zuverlässigste und empfindlichste Nachweis des Hepatitis-Bs(surface)-Antigens. In vielen Studien wurde er mit anderen Suchmethoden verglichen, seine Reproduzierbarkeit, die Mindestkonzentration des noch nachweisbaren HBs-Ag festgestellt und hinsichtlich der Inkubationszeiten kinetische Studien betrieben (43,52,63,77).

Diese Arbeit galt der Suche nach pathologischen Serumbestandteilen, die im Ausria I-125 den Nachweis des HBs-Ag behindern. Bei diesen Untersuchungen zeigte sich, daß mit diesem Verfahren unbekannte HBs-Antigenkonzentrationen noch in der Verdünnung 1 : 1 000, in einigen Fällen sogar bis 1 : 10 000 nachzuweisen waren. Diese Ergebnisse decken sich mit zahlreichen Autoren. (46,50,51) In allen Fällen waren die Meßimpulse eindeutig einzuordnen. In der Routinediagnostik beschränkt man sich gerne auf wenige Versuchsschritte, um zu einem verwertbaren Ergebnis zu kommen. Zur klinischen Kontrolle der Antigenämie wären demnach leicht durchzuführende orientierende Einzelmessungen von Vorteil. Jedoch lassen sich ohne Verdünnungsreihe bei einer einmaligen HBs-Ag Bestimmung aus der Impulsrate nicht unbedingt Rückschlüsse auf den HBs-Ag-Titer ziehen (Tab.: 2), wie auch Lewis in seiner Studie nachweisen konnte.(50) Ferner gestattet eine Einzelmessung keinen Vergleich mit den Impulsraten anderer HBs-Ag-positiver Seren, die in einem davon unabhängigen Durchgang gemessen wurden(Tab.: 1 ,Abb.: /) Verantwortlich dafür sind neben möglicherweise unterschiedlichen Röhrchen und Techniken die dominierenden Subtypen ad und ay, die im Ausriaverfahren zum Tragen kommen. Die anti-d Aktivität (AGD-Titer: 1 : 512) ist auf Grund der Herstellung (33,51) stärker als die anti-y Aktivität (AGD-Titer: 1 : 256). Bei dem Vergleich nicht subtypisierter

Serumproben fehlt demnach als Voraussetzung der Beweis gleicher Bindungsaktivität. Die Beständigkeit der biologischen Struktur und die Radioaktivität der Test- bzw. Kontrollsubstanzen wird innerhalb der Haltbarkeitsgrenze als gegeben vorausgesetzt.

Die bei vergleichenden Serienverdünnungen (Tab.:3 ,Abb.:1) gemachten Beobachtungen lassen sich ebenfalls mit den Subtypen des HBs-Ag in Verbindung bringen. Ginsberg (33) konnte den beiden Subtypen ein charakteristisches Kurvenverhalten bei Serienverdünnung zuordnen. Danach zeigen Ad-Proben bei hohen Antigenkonzentrationen einen Anstieg der Impulsraten und bei mittleren Konzentrationen einen Plateaueffekt, vermutlich als Ausdruck der Röhrchensättigung. Bei hohen Verdünnungen kommt es zu einem deutlichen Aktivitätsabfall in den Teströhrchen. Ay-Proben weisen bei mäßigeren Ausgangsimpulsen einen konstanten Impulsrückgang auf.

Ausgehend von der Überlegung, daß eine spezifische oder unspezifische Besetzung des in den Teströhrchen wandständigen Antikörpers (Anti-HBs) den zweiten Schritt des Testes beeinflußt, sind willkürlich Serumproteine mit und ohne Antiglobulinaktivität, sowie Lipide den Proben vor der Ausführung des Testes zugesetzt worden. Bei Serien mit Antiglobulinaktivität, zu denen Rheumafaktoren und ein Teil der IgM - Proteine monoklonaler Herkunft (sog. Makroglobuline) zählen, könnten die wandständigen Antikörper (Anti-HBs) am sog. Fc - Teil besetzt werden, wodurch die Antigen bindenden Fab - Teile zwar frei bleiben, aber durch sterische Behinderung jedoch in der Fähigkeit, Anti-HBs zu binden, beeinträchtigt werden (29,37).

Da dieser Effekt von den Mengenverhältnissen abhängig ist, sind unterschiedliche Konstellationen in Einzelansätzen geprüft worden.

Immunreaktionen zwischen den zugesetzten Seren und dem Antikörper müßten demnach bei abnehmender HBs-Ag-Konzentration und zunehmender Antiglobulinaktivität einen stärker werdenden Grad der Beeinflussung widerspiegeln. Dabei zeigten weder Makroglobulinseren von zwei Patienten, noch humanes Gammaglobulin (16% Lösung Deutsche Kabi GmbH) einen verwertbaren Effekt. Man kann also davon ausgehen, daß die HBs-Ag-Bindung an die Gefäßwandantikörper keiner Beeinträchtigung unterliegt.

Antikörper gegen humanes Gammaglobulin, auch als Rheumafaktor bezeichnet, weil sie sich bei pcP - Patienten im Serum nachweisen lassen, gehören den Klassen 19 S und 7 S der Gammaglobuline an (65). Eine Reaktion dieser Antikörper mit dem Meerschweinchenglobulin (38,62) des wandständigen und des radioaktiven HBs-Ag-Antikörper würde zu falsch positiven oder überhöhten Impulsraten führen. Eine Bindung an den wandständigen Antikörper allein mit Verdrängung des HBs-Ag müßte zum Absinken der gemessenen Radioaktivität führen. Die entstehenden Effekte müssen sich bei zunehmender Rheumafaktorkonzentration deutlich abzeichnen.

Bei drei durchgeführten Testansätzen mit Rheumafaktoren konnte keine verwertbare Beeinflussung nachgewiesen werden. Die Versuche, Rheumafaktor - positive Seren vor dem HBs-Ag zu inkubieren, führten zu keinem brauchbaren Ergebnis. Die HBs-Ag-Bindung im nachfolgenden Prozeß war unabhängig vom Rheumafaktor Titer (positiv - negativ) vermindert. Die Ursache dürfte in den vermehrten Spülvorgängen mit Teilablösung des wandständigen Antikörpers zu suchen sein, da eine Reaktion, wie die vorangegangenen Versuche eindeutig zeigten, nicht in Betracht kommen konnte. Die Unabhängigkeit der AUSRIA I-125-Resultate von Rheumafaktoren konnten auch andere Autoren eindeutig beweisen (17,77).

Mit Bezug auf entsprechende Untersuchungen mit Lipiden sollte festgestellt werden, inwieweit Veränderungen des

physikalischen Zustandes (Viskosität, Oberflächenspannung) die Beweglichkeit des HBs-Ag im Serum, bzw. an der Grenzfläche Serum - Röhrchenwand, während der Inkubationszeit beeinträchtigen können. Die HBs-Ag-Anti-HBs-Bindung könnte durch Schwankungsunterschiede hinsichtlich der Brownschen Molekularbewegung verändert werden.

Diese Beeinflussung müßte demnach bei zunehmender Lipidkonzentration ebenfalls steigen. Eine immunologische Reaktion war in diesem Zusammenhang nicht zu erwarten. Nachdem sich ein relativ paralleler Kurvenverlauf darbot und die Impulsdifferenzen nach den mathematischen Überlegungen nicht ausreichend waren, kann eine Beeinflussung durch Lipide ausgeschlossen werden.

Die geringe Übereinstimmung von nur 52,7% mit einem überwiegenden Teil falsch-positiver Ergebnisse des AUSRIA I-125 mit dem Latex-Agglutinationstest kann zum einen auf die weitaus geringere Sensibilität des Verfahrens gegenüber dem HBs-Ag zurückgeführt werden. Einen ähnlich hohen Anteil falsch-positiver Reaktionen konnten auch andere Autoren bei Vergleichen mit anderen Screeningmethoden aufzeigen (16,21,34,42,45). Zum anderen dürfte die Diskrepanz der Ergebnisse in der Spezifität zu suchen sein. Serumproteine (Rheumafaktoren) haben ebenfalls einen Einfluß auf die Reaktion (9) wie Medikamente (41). Die Spezifität des Latex-Testes gegenüber den HBs-Ag-Subtypen selbst ist ebenfalls zu gering (58). Die Antikörpererzeugung erfolgt mit gereinigtem HBs-Ag vorwiegend aus einer Quelle(70), während beim AUSRIA - Verfahren durch die Vielzahl von Antigen Spendern die Subtypenantikörperbildung anti-ad und anti-ay gleichzeitig gewährleistet ist. Eine nachweisbare Ag - Ak - Komplexbildung kommt dann auf jeden Fall zustande, wenn der Mindesttiter erreicht worden ist. Sind bei der Komplementbindungsreaktion vorwiegend nur Antikörper gegen eine Variante vorhanden, kann es zwar wegen der gemeinsamen Determinante a zu einer Komplex-

bildung kommen, aber mit geringem Titer oder gänzlich negativen Ergebnissen.

Die überragende Sensibilität der radioimmunologischen Methoden zur Bestimmung des HBs-Ag ist weithin anerkannt. Vereinzelt treten jedoch falsch-positive Ergebnisse auf, die sich überwiegend auf Kreuzreaktionen mit Meerschweinchglobulin zurückführen lassen (38,52). Als ein Weg zur Richtigstellung dieser falsch-positiven Befunde eignet sich die spezifische Neutralisation mit humanen Anti-HBs (52). In der Weiterentwicklung der radioimmunologischen HBs-Ag-Bestimmung wurden auch andere Antikörperträger (27,55) erprobt. Vielfach ist man bei steigender Nachweisrate dazu übergegangen, die HBs-Ag und die HBs-Ab-Bestimmung routinemäßig in einer Phase durchzuführen (22,27) und die Temperaturbedingungen im Versuchslauf zu erhöhen (43), um eine Maskierung des HBs-Ag durch Spaltung des Ag-Ab-Komplexes zu beseitigen. Eine neue Modifizierung gestattet durch gleichzeitige Verwendung unterschiedlicher Jodisotopen den spezifischen Subtypennachweis des HBs-Ag (55).

Die hohe Spezifität, fehlende Beeinflussung des Radioimmunoassays AUSRIA I-125 durch unspezifische, pathologische Serumbestandteile (66) verbunden mit der bekannten hohen Sensibilität lassen ihn als ein brauchbares Nachweisverfahren für das HBs-Ag erscheinen. Durch die Weiterentwicklung zum AUSRIA II-125 mit verkürzter Inkubationszeit (63) und zweckmäßigerer Handhabung eignet sich dieser Radioimmunoassay vor allem für die Routinediagnostik.

Zusammenfassung:

Für den Nachweis des HBs-Ag hat sich der Radioimmunoassay AUSRIA-I-125 weitgehend als zuverlässig erwiesen. Andere Nachweisverfahren zeigen einen different hohen Prozentsatz an falsch-positiven oder -negativen Ergebnissen. Verantwortlich dafür sind meist unspezifische Reaktionen mit dem Patientenserum. In dieser Arbeit galt es Serumbestandteile zu untersuchen, die den Nachweis des HBs-Ag im AUSRIA verfälschen könnten.

Aus einem Serum-Reservoir von 37 AUSRIA-I-125 positiven Patienten wurden Seren ausgewählt, ihr HBs-Ag-Gehalt radioimmunologisch gemessen, die Impulsveränderungen der einzelnen Seren bei steigender Verdünnung beobachtet und die sinkenden HBs-Ag-Titer einer anwachsenden Konzentration von pathologischen Serumbestandteilen ausgesetzt. Dabei konnte bei zwei Makroglobulin-haltigen Seren, einer therapeutischen Gammaglobulin-fraktion, drei Rheumafaktor-haltigen Seren mit unterschiedlichem RF-Titer, und zwei pathologischen Plasmalipiden mit differierenden Fettfraktionen eine Veränderung des HBs-Ag-Nachweises selbst bei niedrigen HBs-Ag-Titern nicht nachgewiesen werden.

Durch wiederholte Messungen ein und desselben Serums mit verschiedenen Testkits zeigte sich, daß Aussagen über den Verlauf einer Antigenämie eines Patienten nicht durch Einzelmessungen des Serums, sondern nur durch eine erneute Titerbestimmung durch Verdünnung zulässig sind.

Ein Vergleich mit der häufig verwendeten, nicht mehr im Handel befindlichen Latex-HAA-Reagenz erfolgte aus einem weiteren Serumpool von 55 Seren von 47 Patienten.

Die beiden Testverfahren stimmten nur in 52,7% der Fälle in den Ergebnissen überein, wobei die falsch-positiven Reaktionen der Latex-Reagenz mit 64,9% überwogen. 88,8% der negativen Resultate konnten vom AUSRIA-I-125 bestätigt werden.

A N H A N G
=====

Tabellen

Graphische Darstellungen

Angaben zum Untersuchungsmaterial

Literaturverzeichnis

Tab.: 1

Übersicht über die gemessenen Impulsraten ein- und desselben Serums in verschiedenen Versuchs- durchläufen mit jeweils anderen Test-Kits

Impulsrate als spezifische Kitrate ausgedrückt =

$$\frac{\text{Impulsrate} - \text{Nulleffekt}}{\text{negativer Mittelwert} - \text{Nulleffekt}}$$

$$\text{Ratio} = \frac{\text{positiver Mittelwert} - \text{Nulleffekt}}{\text{negativer Mittelwert} - \text{Nulleffekt}}$$

Pat.Nr.

spezifische Kitrate

Datum →

	5.4.a	5.4.b	6.4.	3.5.	17.5.	28.5.	4.5.	11.7.	26.7.
P2a	10,01			16,20					
P1b	9,34			17,43					
P3b	11,37			7,50		22,38			
P4b	28,76		11,62	12,28					48,30
P30a	9,26			8,94	11,30				
P3a	42,14		12,76						
P5a	19,56		7,47	10,52					
P6a	7,92			5,83					
P33a	11,89		6,97						
P7a	15,58			11,86					
P8a	25,69		6,36	11,58					
P9a	8,34			7,81					
P4a	27,20		6,05		30,12	18,94			
P10a	22,16		7,75						
P2b	34,61			15,97	26,00				
P1a	19,88			17,58	30,20				
P12a	10,63			11,70		12,16			
P13a	19,54			20,24					
I1	13,13	4,15							
I2	19,05	8,11							
I3	16,53	8,04							
I4	7,92	4,05							
I5	14,87	8,21				12,92			
P7b			6,50	8,45			20,21	10,59	
P23a						15,47		25,35	50,46
P21a						4,34	9,29		
I6						12,88	12,43	16,76	46,30
+MW	4146	3324	2812	4251	3177	4362	3479	3117	2825
-MW CPM	1517	1603	1254	1552	1346	1653	1477	1332	1200
Ø Eff.	699	770	750	841	971	1065	981	945	1010
Ratio	4,2	3,0	4,0	4,7	5,8	5,6	5,0	5,6	9,5

Tab.: 2 Beziehung zwischen Impulsraten HBs-Ag positiver Seren, getestet mit einem Ausria-Testkit und den in anderen Versuchsdurchläufen erreichten HBs-Ag Titern

Patientennummer	lfd.Versuchsnummer	Impulsrate	Reziproker Titer
P 2a	227/406	8894	1000
P 3b	228/313	10004	128
P 1b	226/400	8340	1000
P 10a	245/384	18828	256
P 30a	234/410	8280	10
P 6a	238/415	7183	2
P 9a	242/423	7522	100
P 2b	246/430	29014	1000
P 12a	250/442	9396	1000
P 13a	252/448	16686	1000
P 7a	240/473	13451	1000
P 4b	233/463	24228	1000
P 5a	237/468	16703	1000
P 8a	241/477	21719	1000

Tab.: 3 Beziehung zwischen Verdünnungsgrad und Impulsrate
bei 15 HBs-Ag positiven Seren in einem Testkit

Pat.Nr./lfd.Nr./Impulsrate/Reziproker Verdünnungsgrad →
 ↓ ↓ ↓

		1	2	10	100	1000	10000
P1b	396-401	13109	13834	13356	11267	6508	1980
P2a	402-407	12365	11797	13713	14413	8312	2116
P30a	408-413	7201	4787	4744	2030	1567	1631
P6a	414-419	4988	3999	2428	1892	1510	1531
P9a	420-425	6398	7759	7747	6172	2978	1625
P2b	426-431	12202	11495	15172	13865	9796	2118
P1a	432-437	13341	14652	15475	14601	12292	3468
P12a	438-443	9162	9647	11058	7206	3369	1855
P13a	444-449	15234	16453	13896	12195	9374	2538
P11a	450-454	10023	/	10631	9103	4302	1909
P7b	455-459	6855	/	5607	4536	2054	1691
P4b	460-464	9573	/	13891	12962	8783	2717
P5a	465-469	8326	/	9660	9020	8783	2717
P7a	470-474	9274	/	7868	8444	4038	1740
P8a	475-479	9080	/	11394	7614	1530	3520

Negativer Kontrollmittelwert: 1552

Negativer Grenzwert: 3259

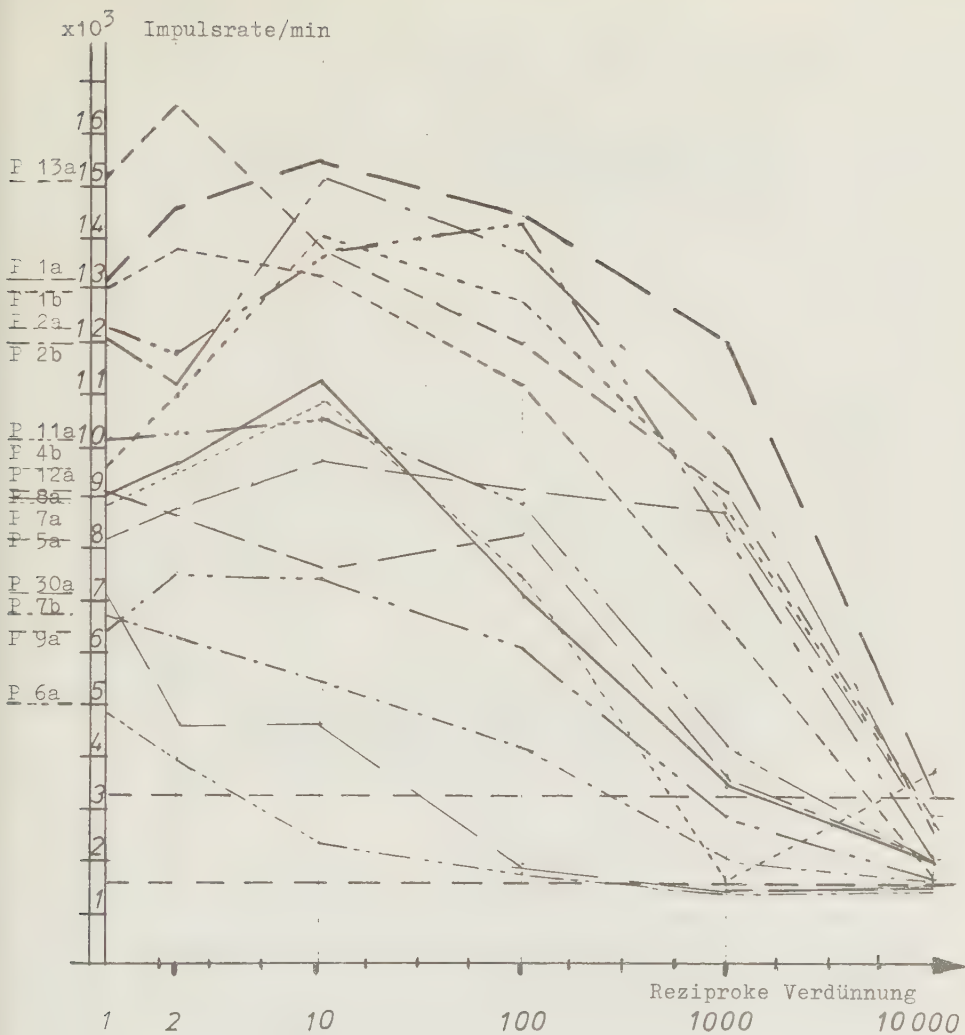


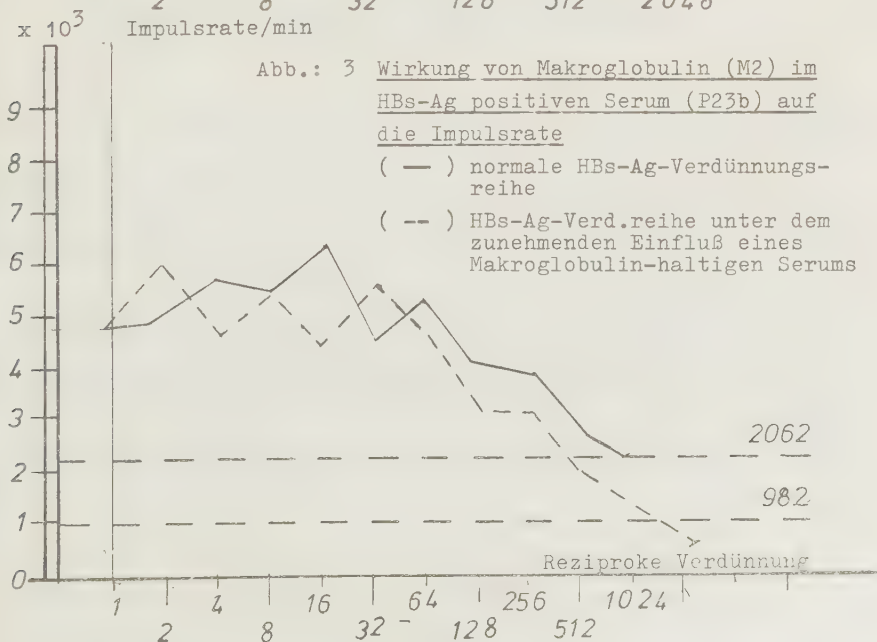
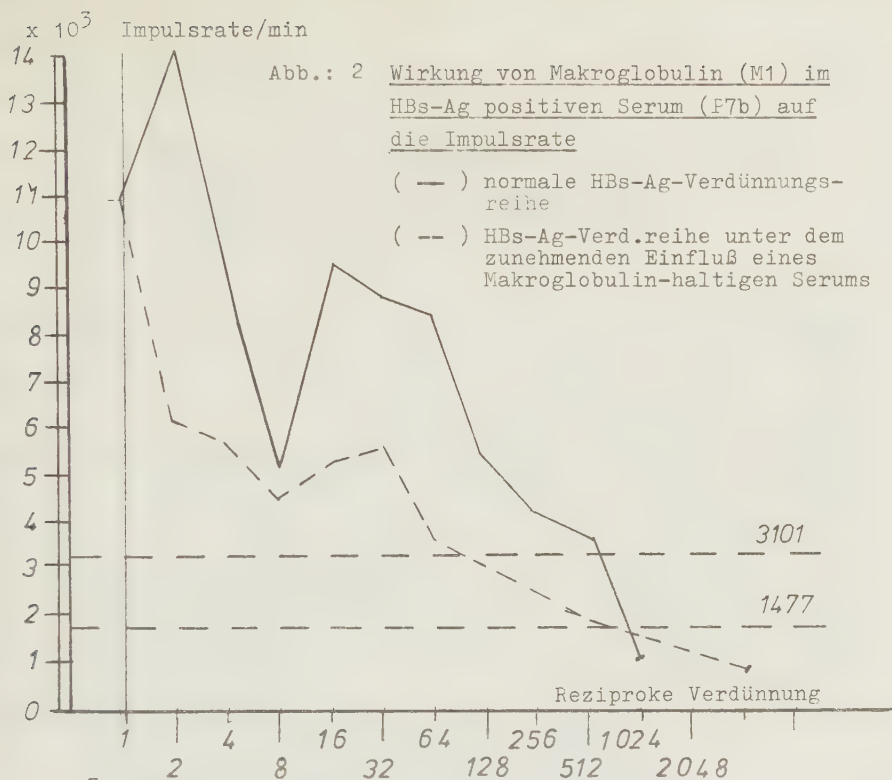
Abb.: 1 Beziehung zwischen Verdünnungsgrad und Impulsrate
bei 15 HBs-Ag positiven Seren in einem Testkit

Tab.: 4 Wirkung von Makroglobulin (M1) im HBs-Ag positiven Serum (P7b) auf die Impulsrate
(lfd. Nr. 667 - 677, 726, 730 - 740)

Reziproke tatsächliche HBs-Ag-Verdünnungsstufe											
1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	2048
Impulsraten der normalen Serienverdünnung											
11009	14223	8801	5095	9314	8935	8574	5283	4080	3472	1416	/
Reziproke tatsächliche Makroglobulin-Verdünnungsstufe											
/	2048	1024	512	256	128	64	32	16	8	4	2
Impulsraten der Serienverdünnung unter Makroglobulin											
/	6235	5726	4645	5346	5383	3792	3208	2687	2229	1522	1391
negativer Mittelwert: 1477				negativer Grenzwert: 3101							
Makroglobulinhaltiges Serum: 1312											
Diff.	7988	3075	450	3968	3552	4782	2075	1393	1243	-106	

Tab.: 5 Wirkung von Makroglobulin (M2) im HBs-Ag positiven Serum (P23b) auf die Impulsrate
(lfd. Nr. 923 - 933, 937 - 947)

Reziproke tatsächliche HBs-Ag-Verdünnungsstufe											
1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	
Impulsraten der normalen Serienverdünnung											
4823	5050	5724	5615	6429	4541	5237	4186	3815	2966	2214	
Reziproke tatsächliche Makroglobulin-Verdünnungsstufe											
/	1024	512	256	128	64	32	16	8	4	2	
Impulsraten der Serienverdünnung unter Makroglobulin											
/	5908	4660	5510	4360	5449	4494	3206	3063	2050	1454	
negativer Mittelwert: 982				negativer Grenzwert: 2062							
Makroglobulinhaltiges Serum: 874											
Diff.-858 1064 105 2069 -908 743 980 752 916 760											



Tab.: 6 Wirkung von Gammaglobulin (16%ige Lösung
Human-Gamma-Globulin KABI) im HBS-Ag
positiven Serum (P23a) auf die Impulsrate
(lfd.Nr. 877 - 887a, 891, 902 - 911)

Reziproke tatsächliche HBS-Ag-Verdünnungsstufe											
1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	2048
Impulsraten der normalen Serienverdünnung											
10599	11329	11655	12173	10244	11937	11115	10149	7448	7407	5959	2608
Reziproke tatsächliche Gammaglobulin-Verdünnungsstufe											
/	1024	512	256	128	64	32	16	8	4	2	
Impulsraten der Serienverdünnung unter Gammaglobulin											
/	9530	11266	11360	11122	12256	11301	11154	8489	4646	2147	
negativer Mittelwert: 1200				negativer Grenzwert: 2520							
Human-Gammaglobulin: 1716											
Diff.	1799	389	813	-878	-319	-186	-1005	-1041	2761	3812	

Tab.: 7 Wirkung von Rheumafaktoren(R15) im HBS-Ag
positiven Serum(P1a) auf die Impulsrate
(lfd.Nr. 522-531b,533,535-544a)

Reziproke tatsächliche HBs-Ag-Verdünnungsstufe											
1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	2048
Impulsraten der normalen Serienverdünnung											
12298	11554	12607	11982	11969	11745	11791	10705	9246	9519	7416	3024
Reziproke tatsächliche Rheumafaktor-Verdünnungsstufe											
/	1024	512	256	128	64	32	16	8	4	2	2
Impulsraten der Serienverdünnung unter Rheumafaktoren											
/	12301	12752	12647	12765	12082	12461	9043	8050	6375	4107	4008
negativer Mittelwert: 1346				negativer Grenzwert: 2826							
Rheumafaktorhaltiges Serum: 1277											
Diff.	-747	-145	-665	-796	-337	-670	1662	1196	3144	3306	-984

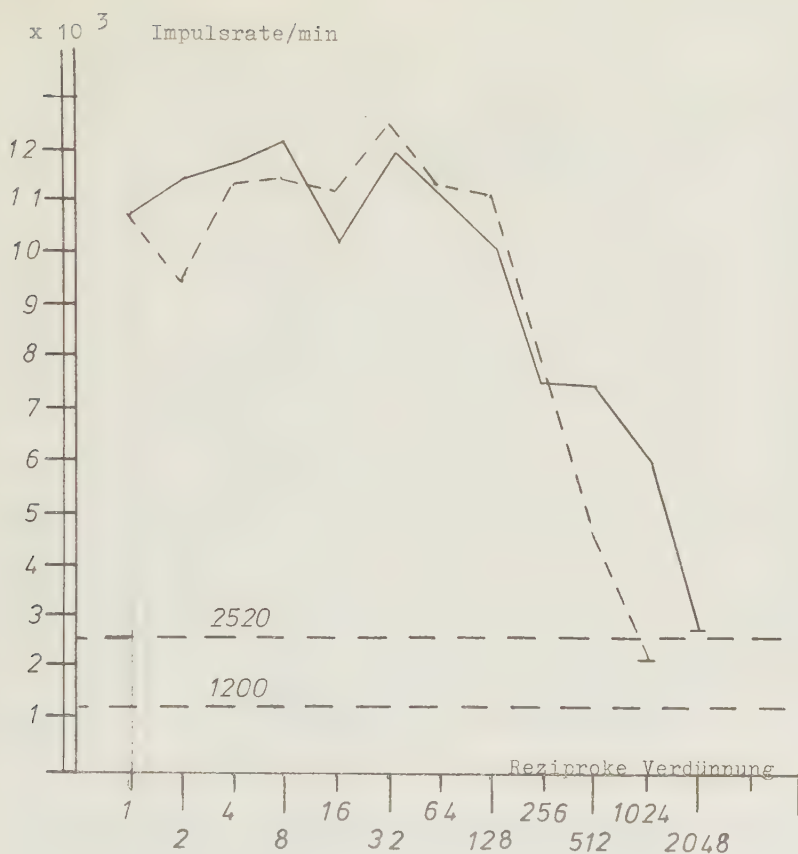


Abb.: 4 Wirkung eines humanen Gammaglobulins im
HBs-Ag positiven Serum (P 23a) auf die
Impulsrate

- (—) normale HBs-Ag-Verdünnungsreihe
 (- - -) HBs-Ag-Verdünnungsreihe unter dem zunehmenden Einfluß eines humanen Gammaglobulins

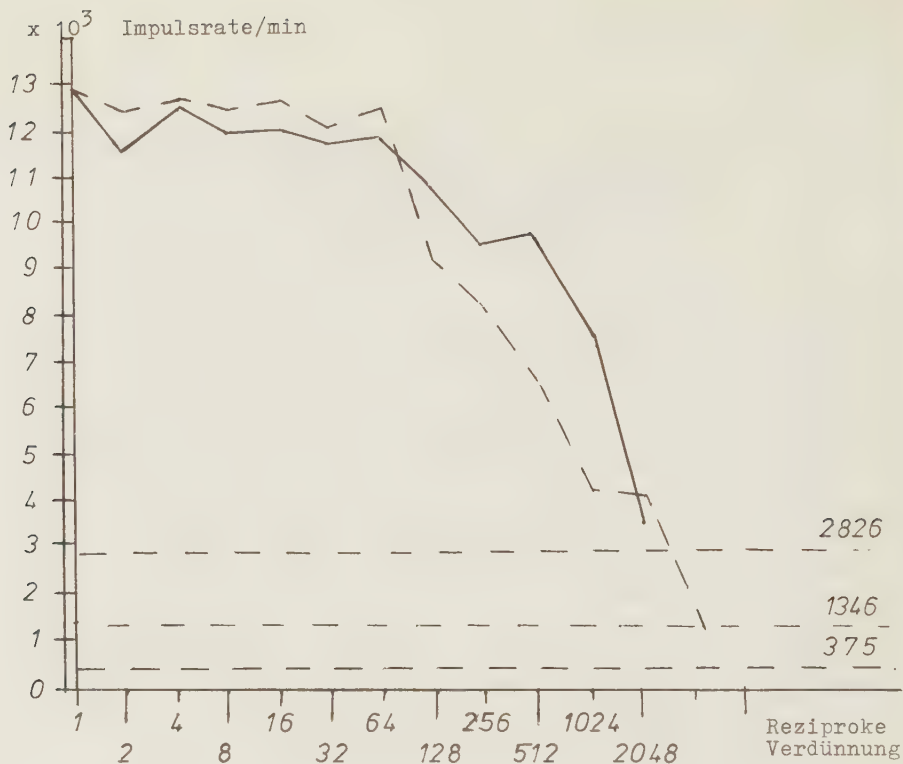


Abb.: 5 Wirkung von Rheumafaktoren (R 15) im HBs-Ag positiven Serum (P 1a) auf die Impulsrate

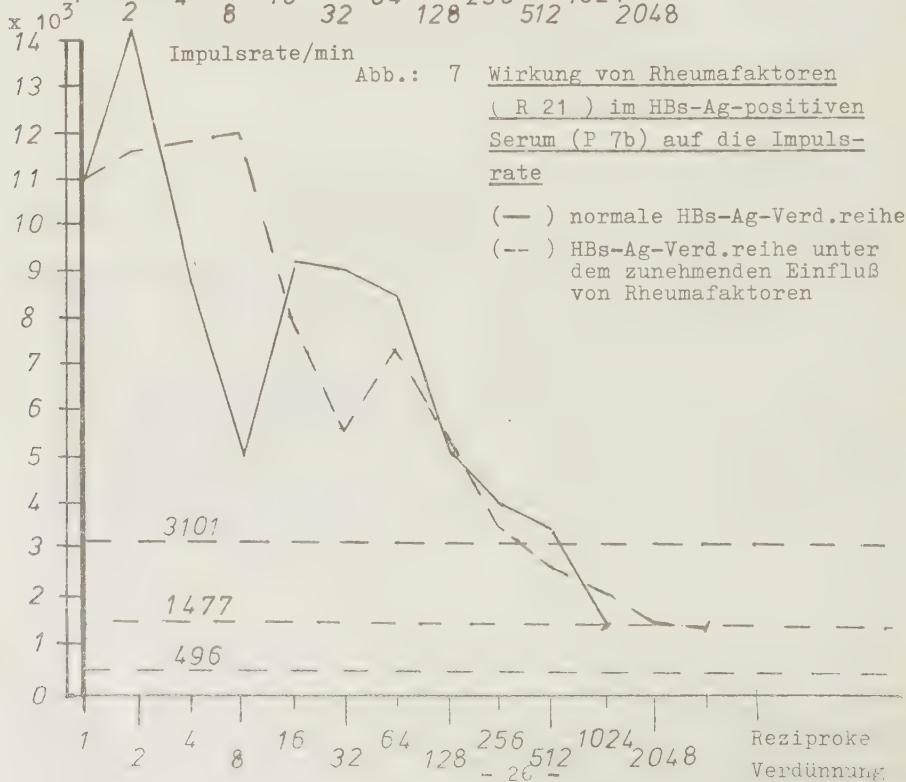
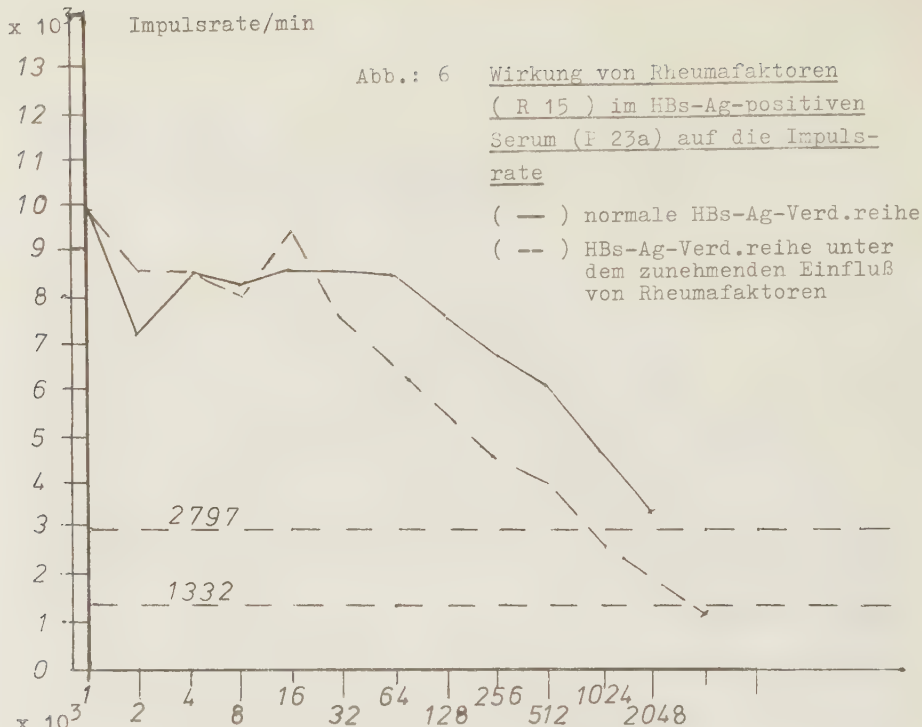
- (—) normale HBs-Ag-Verdünnungsreihe
 (---) HBs-Ag-Verdünnungsreihe unter dem zunehmenden Einfluß von Rheumafaktoren

Tab.: - Wirkung von Rheumafaktoren (R18) im HBs-Ag positiven Serum (P23a) auf die Impulsrate
(lfd. Nr. 800 -810a, 811, 813 - 822)

Reziproke tatsächliche HBs-Ag-Verdünnungsstufe												
1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	2048	
Impulsraten der normalen Serienverdünnung												
9912	7264	8443	8292	8656	8413	8313	7647	6740	5943	4592	3224	
Reziproke tatsächliche Rheumafaktor-Verdünnungsstufe												
/	1024	512	256	128	64	32	16	8	4	2	/	
Impulsraten der Serienverdünnung unter Rheumafaktoren												
/	8445	8478	8083	9364	7581	6435	7624	4618	4062	2600	1250	
negativer Mittelwert: 1332						negativer Grenzwert: 2797						
Rheumafaktorhaltiges Serum: 1250												
Diff.	1181	-35	209	-708	832	1878	23	2122	1881	1992	1974	

Tab.: 9 · Wirkung von Rheumafaktoren (R21) im HBs-Ag positiven Serum (P7b) auf die Impulsrate
(lfd. Nr. 667 - 692)

Reziproke tatsächliche HBs-Ag-Verdünnungsstufe												
1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	2048	
Impulsraten der normalen Serienverdünnung												
11009	14223	8801	5095	9314	8935	8574	5283	4080	3472	1416	/	
Reziproke tatsächliche Rheumafaktor-Verdünnungsstufe												
/	2048	1024	512	256	128	64	32	16	8	4	2	
Impulsraten der Serienverdünnung unter Rheumafaktoren												
/	11601	9256	12022	7988	5694	7377	5370	3586	2783	2145	1681	
negativer Mittelwert: 1477						negativer Grenzwert: 3101						
Rheumafaktorhaltiges Serum: 1592												
Diff.	2622	-455	-6927	1326	3241	1197	-87	494	689	-729		



Tab.: 10 Wirkung von pathologischen Plasmalipiden(P31)
im HBs-Ag positiven Serum(P23a) auf die
Impulsrate (lfd.Nr. 800-810a, 823,825-836a)

Reziproke tatsächliche HBs-Ag-Verdünnungsstufe											
1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	2048
Impulsraten der normalen Serienverdünnung											
9912	7264	8443	8292	8656	8413	8313	7647	6740	5943	4592	3224
Reziproke tatsächliche Plasmalipid-Verdünnungsstufe											
/	1024	512	256	128	64	32	16	8	4	2	2
Impulsraten der Serienverdünnung unter pathol. Plasmalipiden											
/	8528	7439	7902	9624	8343	7987	7793	4959	4218	2961	2794
negativer Mittelwert: 1332						negativer Grenzwert: 2797					
Pathol. Plasmalipide: 1276											
Diff-	1264	1004	390	-968	70	326	-146	1781	1725	1631	430

Tab.: 11 Wirkung von pathologischen Plasmalipiden(P32)
im HBs-Ag positiven Serum(P23a) auf die
Impulsrate (lfd. Nr. 877-887a,889,892-901)

Reziproke tatsächliche HBs-Ag-Verdünnungsstufe											
1	2	4	8	16	32	64	128	256	512	1024	2048
Impulsraten der normalen Serienverdünnung											
10599	11329	11655	12173	10244	11937	11115	10149	7448	7407	5959	2608
Reziproke tatsächliche Plasmalipid-Verdünnungsstufe											
/	1024	512	256	128	64	32	16	8	4	2	/
Impulsraten der Serienverdünnung unter pathol. Plasmalipiden											
/	11189	10991	10214	9772	8842	7315	6201	5684	5337	2970	/
negativer Mittelwert: 1200				negativer Grenzwert: 2520							
Pathol. Plasmalipide: 1287											
Diff.	140	664	1959	472	3095	3800	3948	1764	2070	2989	

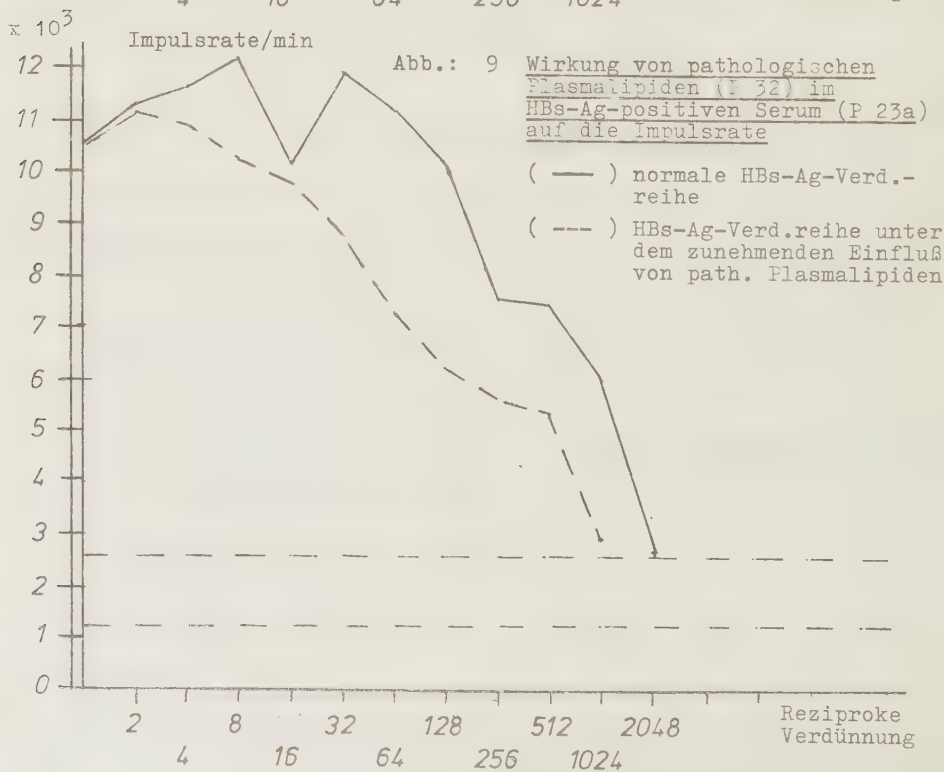
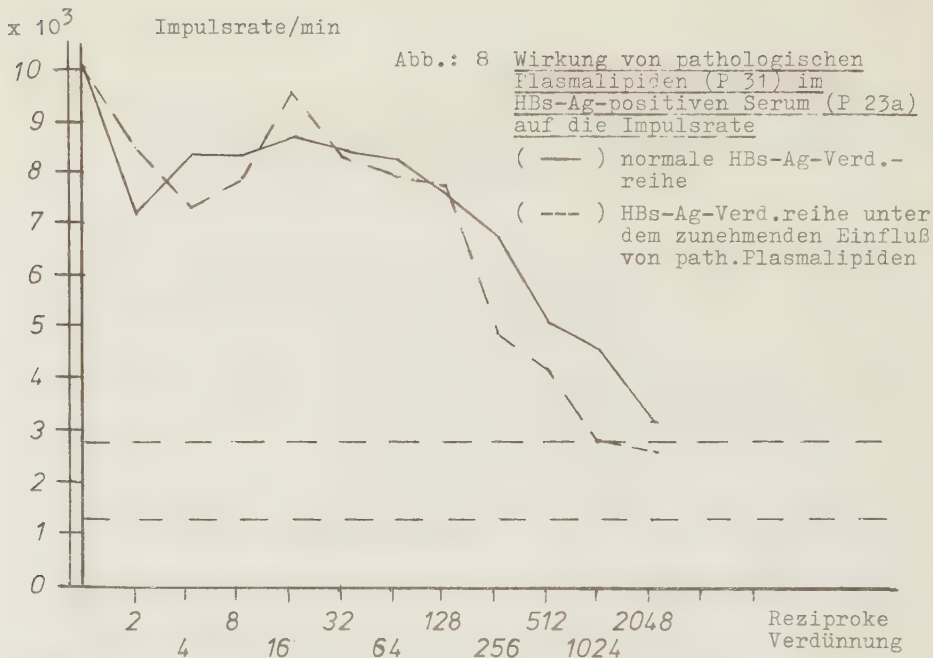
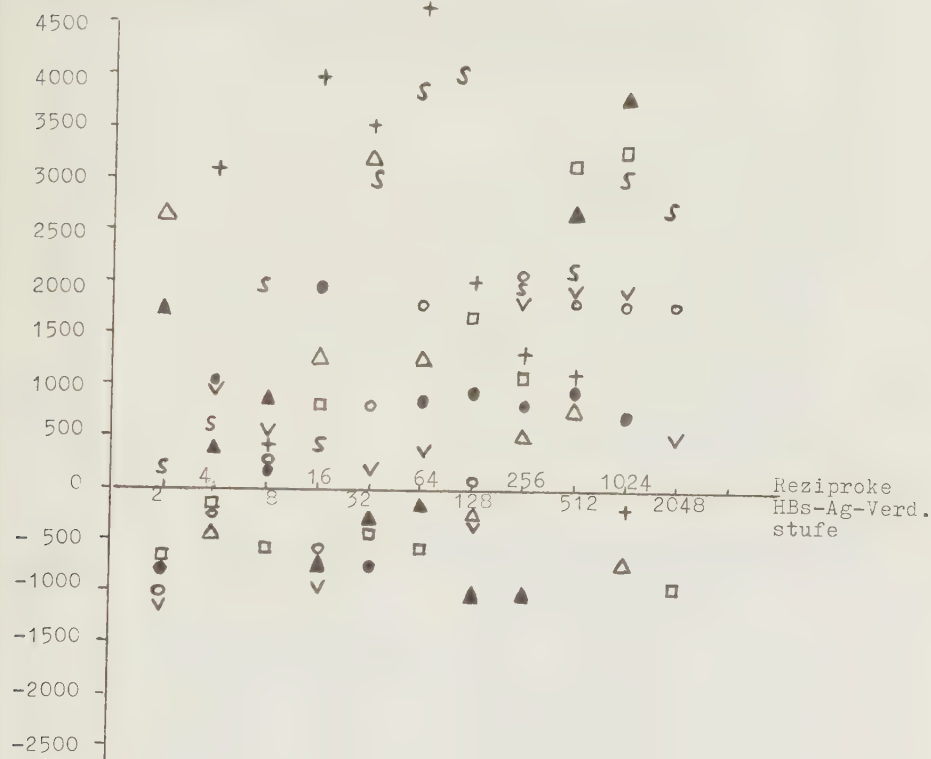


Abbildung: 10

Impulsdifferenzen der Tabellen.: 4 - 11



- + Impulsdifferenzen durch Makroglobuline (Tab.: 4)
- Impulsdifferenzen durch Makroglobuline (Tab.: 5)
- ▲ Impulsdifferenzen durch Gammaglobulin (Tab.: 6)
- Impulsdifferenzen durch Rheumafaktoren (Tab.: 7)
- Impulsdifferenzen durch Rheumafaktoren (Tab.: 8)
- △ Impulsdifferenzen durch Rheumafaktoren (Tab.: 9)
- √ Impulsdifferenzen durch Plasmalipide (Tab.: 10)
- S Impulsdifferenzen durch Plasmalipide (Tab.: 11)

Tab.: 12 Wirkung von vorinkubierten Rheumafaktor-positiven Seren auf die Impulsraten
HBs-Ag-positiver Seren im AUSRIA I-125

Es werden gemessen:

1. die Impulsrate des unverdünnten HBs-Ag-positiven Serums in üblicher Weise
2. die Impulsrate des unverdünnten HBs-Ag-negativen Rheumafaktor-positiven Serums in üblicher Weise
3. die Impulsrate des unverdünnten HBs-Ag-positiven Serums nach siebenstündiger Vorinkubation und Aspiration mit Spülung eines Rheumafaktor-positiven Serums

Patient	1 IPM	Patient	RF-Titer	2 IPM	3 IPM
P 4a	12202	R 9	80	1496	8628
		R 10	160	1717	12708
		R 11	160	1980	7508
		R 12	160	1408	5616
		R 13	160	1492	15028
		R 14	160	1857	7204
		R 15	320	1498	6562
		R 16	320	1588	7066
		R 17	320	1611	6852
		R 18	640	2041	6930
		R 19	640	1478	3758
		R 20	1280	1558	4981
		R 21	2560	1512	7778
F 12a	8220	R 9	80	1496	7427
		R 10	160	1717	7052
		R 11	160	1980	6610
		R 12	160	1408	7376
		R 13	160	1492	4806
		R 14	160	1857	6635
		R 15	320	1498	6630
		R 16	320	1588	7659
		R 17	320	1611	6935
		R 18	640	2041	7048
		R 19	640	1478	6345
		R 20	1280	1558	7198
		R 21	2560	1512	9081

lfd.Nr.: 590-591, 597-609, 611-623, 637-649.

negativer Mittelwert: 1653 negativer Grenzwert: 3472

Impulsrate

x 1000

Abb.: 11 Einfluß vorinkubierter Rheumafaktor-positiver
Serum auf die Impulsrate HBs-Ag-positiver
Serum

P 4a

P 12a

HBs-Ag-pos. Serum
normal inkubiert

160

320

640

1280

2560

Reziproker Rheumafaktortiter

HBs-Ag-positive Serum, getestet nach 7-stündiger Vorinkubation des
Röhrchenbodens mit Rheumafaktor-positiven Serum

80

R 9

R 10

R 11

R 12

R 13

R 14

R 15

R 16

R 17

R 18

R 19

R 20

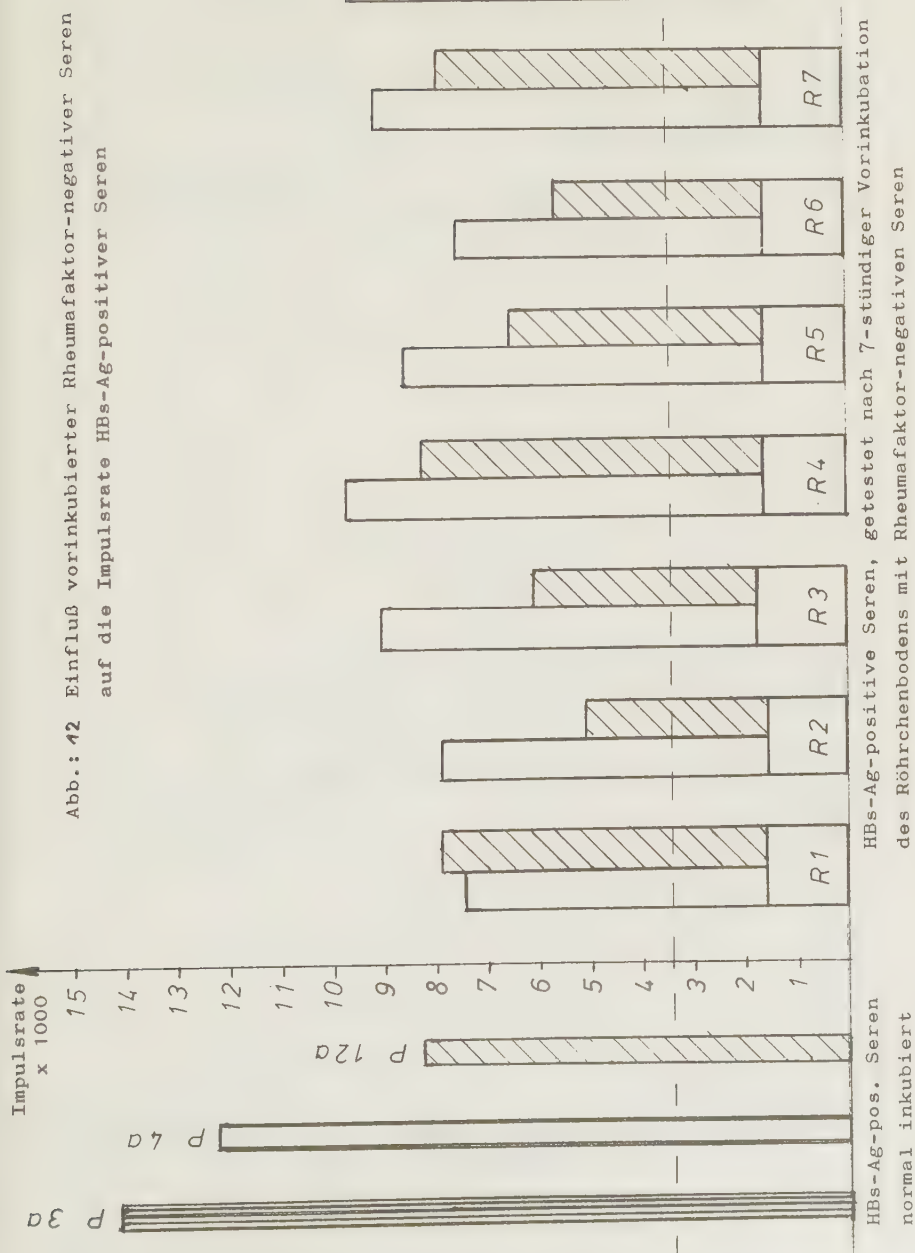
R 21

Tab.: 13 Wirkung von vorinkubierten Rheumafaktor-negativen Seren auf die Impulsraten
HBs-Ag-positiver Seren im AUSRIA I-125

Es werden gemessen:

1. die Impulsrate des unverdünnten HBs-Ag-positiven Serums in üblicher Weise
2. die Impulsrate des unverdünnten HBs-Ag-negativen Serums in üblicher Weise
3. die Impulsrate des unverdünnten HBs-Ag-positiven Serums nach siebenstündiger Vorinkubation und Aspiration mit Spülung eines Rheumafaktor-negativen Serums

1		2		3
Patient	IPM	Patient	IPM	IPM
P 4a	12202	R 1	1619	7485
		R 2	1552	7954
		R 3	1892	9139
		R 4	1627	9777
		R 5	1660	8612
		R 6	1601	7604
		R 7	1621	11248
P 3a	14230	R 8	1420	9748
P 12a	8220	R 1	1619	7986
		R 2	1552	5151
		R 3	1892	6126
		R 4	1627	8386
		R 5	1660	6617
		R 6	1601	5753
		R 7	1621	8006
negativer Mittelwert: 1653 negativer Grenzwert: 3472				
lfd.Nr.: 563-583, 590-592, 594, 650				



Tab.: 14 Vergleichende HBs-Ag-Bestimmung mit dem
AUSRIA I-125^R und dem Latex-HAA-Reagenz^R

Aufgliederung der Patienten nach den Ergebnissen in
beiden Verfahren:

<u>Übereinstimmung HBs-Ag positiv:</u>	<u>Vergleichsnr:</u>
Serumhepatitis o. SH-positive Anamnese:	4 (1,37,41,43)
Chronisch aggressive Hepatitis:	2 (2,10)
Chronisch persistierende Hepatitis:	2 (3,26)
Verdacht Hepatitis epidemica(Isolierstat.):	3 (19,45,46)
Ohne Leberdiagnose und ohne Anamnese:	<u>1</u> (6)
Gesamtzahl:	12

<u>Übereinstimmung HBs-Ag negativ:</u>	
Ambulanzpatienten:	3 (12,13,17)
Protrahierte Hepatitis:	1 (16)
Verdacht Hepatitis epidemica(Isolierstat.):	3 (39,40,44)
Ohne Leberdiagnose und ohne Anamnese:	<u>5</u> (22,28,29,30,52)
Gesamtzahl:	12

AUSRIA I-125:HBs-Ag positiv -- Latex: HBs-Ag negativ:
Verdacht Hepatitis epidemica(Isolierstat.):1 (42)

<u>AUSRIA I-125:HBs-Ag negativ -- Latex:HBs-Ag positiv:</u>	
Blutspender:	5 (7,8,9,20,21)
Ambulanzpatienten:	3 (14,23,27)
Postnekrot. Lebercirrhose nach Virus-	
hepatitis(immunolog.: HBs-Ag positiv):	1 (5)
Verdacht Hepatitis epidemica(Isolierstat.):	1 (38)
Zieveyssyndrom:	1 (11)
Chron. aggressive Hepatitis(immun.HBs-Ag:	
positiv):	1 (31)
Cholelithiasis:	1 (32)
Hepatosplenomegalie:	1 (33)
Ohne Leberdiagnose und ohne Anamnese:	<u>5</u> (25,34,36,53,54)
Gesamtzahl:	19

Fortsetzung Tab.: 14

AUSRIA I-125: HBs-Ag negativ -- Latex: HBs-Ag (wechselte
bei späterer Abnahme):

Ohne Leberdiagnose und ohne Anamnese: 2 (18,35)

AUSRIA I-125: HBs-Ag positiv -- Latex: HBs-Ag (wechselte
bei späterer Abnahme):

Verdacht Hepatitis epidemica(Isolierstat.):1 (4)

Tab.: 15 Aufgliederung nach den untersuchten 55 Seren

Die Seren von 41 Patienten wurden nur einmal entnommen und mit beiden Verfahren auf das Vorhandensein von HBs-Ag geprüft. Von 4 Patienten (Vergleichsnummern: 4,5,18,35) gewann man nach einigen Tagen ein zweites Mal Serum. Dabei änderte sich beim Latex-Agglutinationstest das ursprüngliche Ergebnis in 3 Fällen (Vgl.nr.:4,18,35). Seren von 2 Patienten, (Vgl.nr.:17,31) die im Zeitraum von wenigen Wochen 3mal gewonnen wurden, zeigten keine Abweichung. Die Ergebnisse des AUSRIA blieben in allen Fällen konstant.

Übereinstimmung HBs-Ag positiv:

Vergleichsnummern: 1,2,3,4,6,10,19,26,37,41,43,45,46,

Gesamtzahl: 13 = 23,6%

Übereinstimmung HBs-Ag negativ:

Vergleichsnummern: 12,13,16,17,17,17,18,22,28,29,30,35,
39,40,44,52,

Gesamtzahl: 16 = 29,1%

Übereinstimmung beider Verfahren:

Gesamtzahl: 29 = 52,7%

AUSRIA HBs-Ag positiv:

Vergleichsnummern: 1,2,3,4,4,6,10,19,26,37,41,42,43,45,46,

Gesamtzahl: 15 = 27,3%

AUSRIA HBs-Ag negativ:

Vergleichsnummern: 5,5,7,8,9,11,12,13,14,16,17,17,17,18,
18,20,21,22,23,25,27,28,29,31,31,31,
32,30,33,34,35,35,36,38,39,40,44,52,53,54,

Gesamtzahl: 40 = 72,7%

Latex HBs-Ag positiv:

Vergleichsnummern: 1,2,3,4,5,5,6,7,8,9,10,11,14,18,19,20,
21,23,25,26,27,31,31,31,32,33,34,35,36,
37,38,41,43,45,46,53,54,

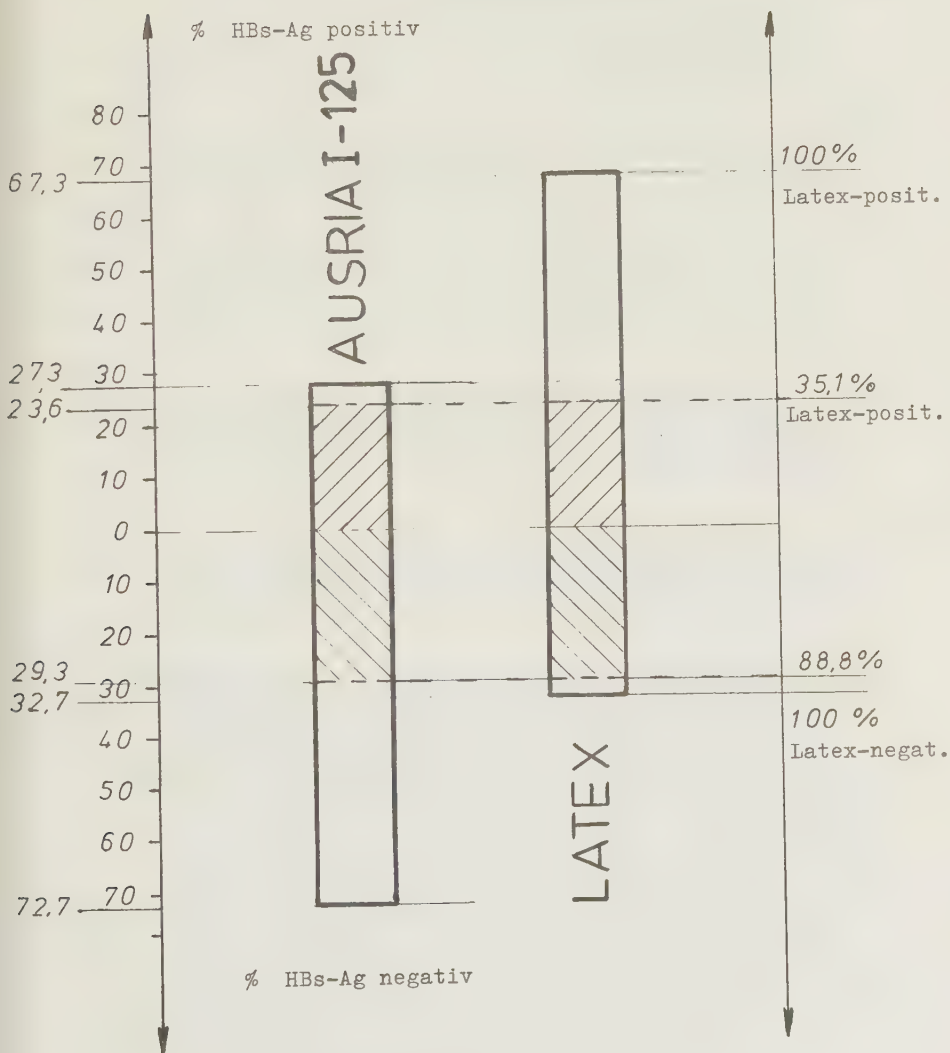
Gesamtzahl: 37 = 67,3%

Latex HBs-Ag negativ:

Vergleichsnummern: 4,12,13,16,17,17,17,18,22,28,29,30,35,
39,40,42,44,52,

Gesamtzahl: 18 = 32,7%

Abb.: 13 Vergleichende HBs-Ag-Bestimmung mit dem
AUSRIA I-125^R und dem Latex-HAA-Reagenz^R



Anamnestische, diagnostische und klinisch-chemische Angaben
zu den untersuchten Patientenseren

Erklärung der folgenden Abkürzungen:

P = Patientennummer

N = Abkürzung des Namens

a,b,c = Blutabnahmedatum

HBs-Ag+/- = mit AUSRIA I-125 bestimmt

D = klinische Diagnose

A = Anamnese in Bezug auf Serumhepatitis

W,a,b,c = klinische Werte des jeweiligen Serums zum Abnahmedatum
SGOT(mU/ml) SGPT(mU/ml) Gesamtbilirubin(mg%) alk. Phosphatase(mU/ml)

HW = Höchstwerte der klinisch-chemischen Werte während der Erkrankung

sonst. = sonstige klinisch-chemische Werte

Z = Minstdauer der Erkrankung bzw. Minstdauer des Krankenhausaufenthaltes

- P1 N:Gr., HBs-Ag:+, a:13.3.73,b:21.3.73,D:Hepatitis mit starkem Ikterus,A:unauffällig,W,a:300/200/20/130, HW:480/330/22/124,
- P2 N:Sch.,HBs-Ag:+,a:23.3.73,b:30.3.73,c:15.6.73,HBs-Ag:-, D:Verdacht auf Hepatitis epidemica, Ikterus,A:vor 4 Monaten Impfung, W,a:370/210/15/200,W,b:360/197/19/204, W,c:152/106/1,53/127,HW:550/300/26/178,sonst.: Gamma-Glob:28rel.%,Z:4 Monate,
- P3 N:Si.,HBs-Ag:+,a:13.3.73,b:23.3.73,D:Hepatitis mit Ikterus,A:viele Injektionen bekannt,W,a:320/250/20/142, HW:320/250/20/142,Z:2 Monate,
- P4 N:Wu.,HBs-Ag:+,a:13.3.73,b:21.3.73,c:15.6.73,D:akute, anikterische B-Hepatitis,A:häufige Injektionen,während der Inkubationszeit im Krankenhaus, W,a:1060/955/-/-, W,c:197/227/1,5/-, HW:1060/955/-/-,Z:4 Monate,

- P5 N:Pfl.,HBs-Ag:+,a:21.3.73,D:Hepatitis,A:unauffällig,
W,a:480/350/11/194,HW:480/350/11/194,Z:1 Monat,
- P6 N:Spö.,HBs-Ag:+,a:4.4.73,D:Verdacht auf Hepatitis
epidemica,Ikterus,A:während der Inkubationszeit im
Krankenhaus,viele Injektionen,W,a:450/420/1,8/-,
HW:450/420/?/-,sonst.:Gamma-Glob.24rel.%,Z:1 Monat,
- P7 N:Kol.,HBs-Ag:+,a:4.4.73,b:11.4.73,D:Hepatitis
epidemica,Ikterus,A:unauffällig,W,a:1060/910/13,8/-,
HW:1060/910/13,8/-,Z:1 Monat,
- P8 N:Sei.,HBs-Ag:+,a:30.3.73,D:Hepatitis,A:während der
Inkubationszeit zur Operation im Krankenhaus,
W,a:390/330/6,6/200,HW:390/330/6,6/200,Z:1 Monat,
- P9 N:Bu.,HBs-Ag:+,a:21.3.73,b:14.5.73 HBs-Ag:!,-,
D:Hepatitis infekt.,A:viele Injektionen bekannt,
W,a:420/450/5,4/84,W,b:36/42/0,81/61,HW:730/390/15,6/
46,Z:3 Monate,
- P10 N:Glö.,HBs-Ag:+,a:30.3.73,D:Serumhepatitis,A:Trans-
fusion bekannt,W,a:68/106/9,9/64,HW:68/106/9,9/64,
Z:1 Monat,
- P11 N:Lei.,HBs-Ag:+,a:11.4.73,D:Serumhepatitis,A:polytrans-
fundierte,W,a:18/36/-/-,HW:550/480/12/72,Z:1 Monat,
- P12 N:Ede.,HBs-Ag:+,a:23.3.73,D:Serumhepatitis,Histologie:
weitgehend abgeklärte Hepatitis mit entzündlichem Rest-
zustand,A:polytransfundierte,W,a:45/76/1,6/38,Z:1 Monat,
- P13 N:Ill.,HBs-Ag:+,a:13.3.73,b:15.6.73,D:Verdacht auf
Hepatitis epidemica,A:Hepatitis in der Verwandtschaft,
W,a:420/550/-/-,W,b:55/76/-/-,HW:420/550/-/-,Z:4 Monate,

- P14 N:Vog.,HBs-Ag:+,a:4.5.73,D:Verdacht auf Hepatitis epidemica,A:unauffällig,W,a:360/330/16,8/38,
HW:950/1060/23,4/41,Z:1 Monat,
- P15 N:Her.,HBs-Ag:+,a:4.5.73,D:Verdacht auf Serumhepatitis,Ikterus,A:viele Injektionen, Operation,
W,a:910/910/-/-,HW:910/910/-/-,Z:1 Monat,
- P16 N:Kai.,HBs-Ag:+,a:4.5.73,D:Verdacht auf Hepatitis epidemica,A:unauffällig,W,a:700/730/16,8/22,
HW:700/730/16,8/22,Z:1 Monat,
- P17 N:Wei.,HBs-Ag:+,a:14.5.73,D:Hepatitis epidemica,
A:unauffällig,W,a:105/190/2,6/66,HW:257/232/5,2/132,
Z:1 Monat,
- P18 N:Hil.,HBs-Ag:+,a:14.5.73,D:Lebercirrhose nach Fett-leber,A:Injektionen bekannt,W,a:910/610/6/-,
HW:910/610/6/-,Z:1 Monat,
- P19 N:Zän.,HBs-Ag:+,a:14.5.73,D:akute Hepatitis,A:Operation nach Unfall,Alkoholiker,W,a:15,2/22,7/0,96/-,
HW:1670/910/17,7/-,Z:2 Monate,
- P20 N:Wa.F.,HBs-Ag:+,a:15.6.73,D:Hepatitis,A:unauffällig,
W,a:51/55/-/86,HW:182/142/-/152,Z:2 Monate,
- P21 N:Er.,HBs-Ag:+,a:19.5.73,b:25.5.73,c:15.6.73HBs-Ag:! ,
D:Verdacht auf Serumhepatitis,A:Operation,
W,a:112/257/-/71,W,b:51/73/-/110,W,c: Ø HW:112/257/-/71,
Z:2 Monate,
- P22 N:Jon.,HBs-Ag:+,a:19.5.73,b:15.6.73,D:Verdacht auf Serumhepatitis,A:unauffällig,W,a:1510/1450/22/134,
HW:1510/1450/22/134,Z:2 Monate,

- P23 N:Wis., HBS-Ag:+, a:25.5.73, b:15.6.73, D:Verdacht auf Serumhepatitis, A:Injektionen wegen Herzinfarkt, W,a:1500/910/10/-, W,b:380/390/21/-, HW:1500/910/10/-, sonst.:Gamma-Glob.:18%, Z:2 Monate,
- P24 N:Sche., HBS-Ag:+, a:25.5.73, b:15.6.73, D:Serumhepatitis, A:Bluttransfusion, W,a:610/480/12,6/112, W,b:1135/730/32,4/64, HW:1135/730/32,4/64, Z:1 Monat,
- P25 N:Schm., HBS-Ag:+, a:15.6.73, D:Serumhepatitis, Gelenk-rheuma, A:Operation während der Inkubationszeit, W,a:1670/1570/-/-, HW:1670/1570/-/-, Z:1 Monat,
- P26 N:Ber., HBS-Ag:+, a:30.6.73, D:Verdacht auf Hepatitis epidemica, alkohol. Hepatopathie, A:unauffällig, W,a:1060/700/17,4/142, HW:1060/700/17,4/142, Z:1 Monat,
- P27 N:Kol.A., HBS-Ag:+, a:30.6.73, D:Serumhepatitis, A:Injektionen, W,a:296/286/12,6/170, HW:430/730/-/-, sonst.: Gamma-Glob:25rel.%, Z:1 Monat,
- P28 N:Bra., HBS-Ag:+, a:7.7.73, D:Verdacht auf Hepatitis epidemica, hist.:tox, Parenchymschaden, A:viele Injektionen, W,a:600/610/-/84, HW:680/620/-/295, sonst.: Gamma-GT: 810mU/ml,
- P29 N:Schi., HBS-Ag:+, a:7.7.73, D:Verdacht auf Hepatitis epidemica, A:unauffällig, W,a:360/227/1,92/144, Z:1 Monat,
- P30 N:Eic., HBS-Ag:+, a:23.3.73, D:Verdacht auf Hepatitis epidemica, A:unauffällig, Z:1 Monat,
- P31 N:Ro., HBS-Ag:-, D:Hyperlipidämie, sonst.:Gesamtlipide: 1500mg%, Neutralfett:1376mg%, Cholesterin:1496mg%,
- P32 N:Ha., HBS-Ag:-, D:Hyperlipidämie, sonst.:Gesamtlipide: 6800mg%, Neutralfett:4700mg%, Cholesterin: 1310mg%,

P33 N:Gah., HBs-Ag:+,a:23.3.73,D:Verdacht auf Hepatitis
epidemica,A: Ø

R1: N:Ge., HBs-Ag negativ Rheumafaktor negativ (Latex-Rheuma-
R2: N:Ja., " " " " faktortest)
R3: N:Eh., " " " "
R4: N:Za., " " " "
R5: N:Ha., " " " "
R6: N:Fe., " " " "
R7: N:Er., " " " "
R8: N: Ø physiologische NaCl-Lösung

(reziprok)

R9: N:Ass., HBs-Ag negativ Rheumafaktor positiv Titer 80
R10: N:Hal., " " " " 160
R11: N:Grü., " " " " 160
R12: N:Hel., " " " " 160
R13: N:Kuc., " " " " 160
R14: N:Psc., " " " " 160
R15: N:Pro., " " " " 320
R16: N:Fie., " " " " 320
R17: N:Ruf., " " " " 320
R18: N:Rot., " " " " 640
R19: N:Kla., " " " " 640
R20: N:Zin., " " " " 1280
R21: N:Fob., " " " " 2560

Anamnestiche, diagnostische und klinisch-chemische Angaben zu den Patientenseren für den Vergleich des Radioimmunoassays AUSRIA I-125 mit dem Latex-Agglutinationstest von Behring. (Latex-HAA-Reagenz^R)

Erklärung der folgenden Abkürzungen:

V = Vergleichsnummer (Die verwendeten Patientenseren wurden für diesen Vergleich durchnummeriert).

N = Abkürzung des Namens

D = klinische Diagnose (wenn vorhanden mit histolog. Diagnose)

A = Anamnese (vor allem in Bezug auf eine Serumhepatitis)

W = Klinische Werte des jeweiligen Patienten (Zeitpunkt der Entnahme des Serums zur HBs-Ag Bestimmung nicht immer identisch mit dem Zeitpunkt der Routine-Laboruntersuchung) SGOT(mU/ml) SGPT(mU/ml) Gesamtbilirubin (mg%) alkal. Phosphatase(mU/ml)

LR= Latex Rheuma-Faktor-Test

sonst. := sonstige klinisch-chemische Werte

V1 N:Kü.,D:Serumhepatitis,A:unauffällig,W:(1210/1210/16,5/98)sonst.: Albumine:65,7rel.%,Gamma-Glob.:18,3rel.% LR:-,

V2 N:Rö.,D:hist.:chron.aggr.Hepatitis mit Übergang zur Leberzirrhose,A:/,W:(160/-/-/),sonst.:Bromthaleintest:3,24%,LR:-,

V3 N:Sla.,D:hist.:chronisch persistierende Hepatitis,A:/,W:(31/75/-/25),sonst.:Gamma-Glob.:28,3rel.%,IgA,IgG stark erhöht,LR:-,

V4 N:Ket.,D:Hepatitis epidemica,A:Ehefrau während der Inkubationszeit Hepatitis,W:(680/1060/50/82),LR:-,

V5 N:Wei.,D:postnekrotische Lebercirrhose nach Virushepatitis,W:(24/14/10/48),sonst.:IgA:1100mg/100ml, IgG:3150mg/100ml,

- V6 N:Kre.,D:keine Leberdiagnose,W:(14/6/0,8/13),
- V7 N:Lei.,Blutspender,LR:+,
- V8 N:Fra.,Blutspender,LR:-,
- V9 N:Fre.,Blutspender,LR:-,
- V10 N:Pol.,D:chron. aggressive Hepatitis mit massiver
Cholestase,hist.:chron. aggressive Hepatitis,
W:(70/14/12/15),sonst.:IgA: 350 mg/100ml,
IgG: 1684 mg/100ml, LR:-,
- V11 N:Loc.,D:Zieve-Syndrom,hist.:Leberepithelverfettung
mit Mesenchymaktivität,
- V16 N:Wim.,D:hist.:protrahierte Hepatitis, immunologisch:
chron. aggressive Hepatitis,W:(275/950/8,6/40),
sonst.:Albumine: 40rel.%,Gamma-Glob.: 28,3rel.%,
IgM: 378 mg/100ml
- V19 N:Dim.,D:Hepatitis epidemica,W:(780/490/5,6/48),
sonst.:Gamma-Glob.: 21,2 rel.%,
- V26 N:Hol.,D:hist.: chron. persistierende Hepatitis,
A:Operationen bekannt,W:(17/10/-/-),sonst.:HBs-Ag
immunologisch nachweisbar,LR:+,
- V31 N:Hös.,D:hist.:chron. Hepatitis,W:(177/169/2,4/156),
sonst.:Gamma-Glob.: 25 rel.%, antimitochondrale Anti-
körper nachweisbar, HBs-Ag immunologisch nachweisbar,
- V32 N:Fe.,D:Cholelithiasis,W:(180/150/6,1/68)
- V33 N:Scho.,D:Hepatosplenomegalie,W:normal,sonst.:IgA, IgG:
erhöht,

- I 1 N:Ge., D:Hepatitis, HBs-Ag+ durch AUSRIA I-125 und Immunelektrophorese bestätigt.
- I 2 N:Mä., D:Hepatitis, HBs-Ag+ durch AUSRIA I-125 und Immunelektrophorese bestätigt.
- I 3 N:We., D:Hepatitis, HBs-Ag+ durch AUSRIA I-125 und Immunelektrophorese bestätigt.
- I 4 N:Ha., D:Hepatitis, HBs-Ag+ durch AUSRIA I-125 und Immunelektrophorese bestätigt.
- I 5 N:Har., D:Hepatitis, HBs-Ag+ durch AUSRIA I-125 und Immunelektrophorese bestätigt.
- I 6 N:Ri., D:Verdacht auf Hepatitis infect., HBs-Ag+,
A:unauffällig,
-

- M 1 N:Pan., D:Makroglobulinämie, beginnende Systemerkrankung,
- M 2 N:Pie., D:Makroglobulinämie,
-

- V 37 siehe P 2a
- V 41 siehe P 4b
- V 42 siehe P 30a
- V 43 siehe P 3a
- V 45 siehe P 5a
- V 46 siehe P 1a

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- 1 Aach,R,D., Grisham, J.W., Parker, Ch.W.,: Detection of Australia Antigen by Radioimmunoassay, Proc.Nat. Acad. Sci.: 1056-1060, No. 5, May, 1971
- 2 Abbott Laboratories North Chicago: Hepatitis associated antibody (Anti-Australia-Antigen) ^{125}I (Guinea pig) AusriaTM-125, Beiliegende Instruktionen
- 3 Almeida,J.D., Waterson,A.P.,: Das Australia-Antigen und seine Beziehungen zur Hepatitis, Der Internist 3: 73-77, März 1970
- 4 Alter,H.J., Holland, P.V., Purcell, R.H.,: Counter-electrophoresis for detection of hepatitis-associated antigen: Methodology and comparison with gel diffusion and complement fixation, J.Lab.Clin.Med., June 1971, 1000 - 1010,
- 5 Barker,L.F., Shulman,N.R., Murray,R., Hirschman,R.J., Ratner,F., Diefenbach,W.C.L.,Geller,H.M.,: Transmission of Serum Hepatitis, J.Amer.med.Ass. Vol 211,No 9, 1509-1512, March.2, 1970.
- 6 Behringwerke AG, Marburg-Lahn, Gebrauchsanleitung Latex-HAA-Reagenz^R zum Nachweis des "Hepatitis Assoc. Antigen", 1972.
- 7 Berg,P.A., Doniach,D.,: Autoimmune Hepatitiden, Klin. und immunpathologische Aspekte, Dtsch.med.Wschr. 97 (1972) 1468-1473.
- 8 Berg,P.A.,: Hepatitis-assoziertes Antigen (HAA): Klinische und immunologische Bedeutung, Klin.Wschr. 50, 125-138 (1972).

- 9 Berg,P.A.,: Immunserologische Untersuchungen in der Diagnostik von Leberkrankheiten, Med. Welt, 24, Heft 21, 879-887, 1973.
- 10 Berg,P.A.,: Humorale Immunphänomene bei akuter und chronischer Virushepatitis, Immunität und Infektion 3, Nr. 4 (1975), 172-181.
- 11 Bianchi,L., Gudat,F.,: Histologische Charakteristika und Nachweis von Hepatitis-B-Antigen-Komponenten im Lebergewebe bei akuter und chronischer Virushepatitis, Immunität und Infektion 3, Nr. 4 (1975), 159-171.
- 12 Blumberg,B.S.,: Polymorphism of the serum proteins and the development of iso-precipitins in transfused patients, Bull.N.Y.Acad.Med. 40: 377 (1964).
- 13 Blumberg,B.S.,Harvey,M.D.,Alter,H.J.,Visnich,S.,: A new antigen in leukemia sera, J.Amer.med.Ass. 191 (1965) 541.
- 14 Blumberg,B.S.,Sutnick,A.I.,London,W.T.,: Hepatitis and leukemia: Their relations to Australia antigen, Bull. N.Y.Acad.Med.,44,1566-1586 (1968).
- 15 Blumberg,B.S., and participants,:Viral hepatitis and tests for the Australia (Hepatitis-associated) Antigen and Antibody, Memoranda: Bull World Health Org. 42: 957-997, No.6, (1970).
- 16 Bonacker,L.,Stärk,J., Klin.Wschr. 1972,166: Latex-Aggl., Screeningmethode zum Nachweis des HAA.
- 17 Butler,R., Brunner,E.,: The role of rheumatoid factor and related human antiglobulins in the radioimmunoassay (Ausria system) for the detection of hepatitis B antigen - Vox sang. (Basel) 1973 25/5 (466-469)

- 18 Collier,J.A., Millman,I., Halbherr,Th.C., Blumberg,B.S.,:
Radioimmunoprecipitation Assay for Australia Antigen,
Antibody, and Antigen-Antibody Complexes, Proc.Soc.
Exp.Biol.Med. 138: 249-257, No.1, October 1971.
- 19 Committee on Viral Hepatitis of the National Research
Council. National Academy of Sciences: Nomenclature
of antigens associated with viral hepatitis type B.
Morb. Mortal. Vol 23, No. 4, 1974, (zitiert nach 57)
- 20 Cooperative Study: Prevention of posttransfusion
hepatitis by Gammaglobulin: preliminary report,
J.Amer.med.Ass. 214: 140-142, 1970.
- 21 Cossart,Y.E., Field,A.M., March,S.P., Porter,A.A.,:
Latex test for Au Antigen, The Lancet, 379, August 19,
1972.
- 22 Crovari,P., De Flora,S.,: Quantitative detection and
subtype identification of hepatitis B surface antigen
and antibody by means of various radioimmunoassay
procedures - Boll. Ist. Sieroter.(Milan) 1974 53/3
(491-500).
- 23 Dane,D.S,Cameron,C.H., Briggs,M.,: Virus-like
particles in serum of patients with Australia-antigen-
associated hepatitis, The Lancet 1, 695 (1970).
- 24 Demling,L.,: Gammaglobulin bei infektiöser Hepatitis,
Dtsch.med.Wschr. (1972) 49: 1925.
- 25 Dodd,R.Y., Ni,L.Y., Mallim,W.S., Greenwalt,T.J.,:
Hepatitis B (surface) antigen testing by radioimmuno-
assay. Experience in a very large volunteer donor
population - Amer.J.Clin.Path. 1975 63/6 (847-853)

- 26 Drews, J., Sachs, V.,: Untersuchungen zur Spezifität des Australia-Antigen-Nachweises, Dtsch.med.Wschr. 97 (1972), 971-979.
- 27 Duimel, W.J., Brummelhuis, H.G.J.,: A new solid phase radioimmunoassay (CLBRIA) for the detection of hepatitis B antigen and antibody - Vox Sang. (Basel) 1975 29/1 (1-14).
- 28 Enders-Ruckle, G.,: Desinfektionsmaßnahmen bei Hepatitis, Dtsch.med.Wschr. Nr.2, 14.Januar 1972, 57.
- 29 Friemel, H., Brock, J., Grundlagen der Immunologie, 1974, Akademie-Verlag Berlin, Taschentext Nr. 21.
- 30 Gerin, J.L., Purcell, R.H., Hoggan, M.D., Holland, P.V., Chanock, R.M.,: Biophysical properties of Australia antigen, J.Virol., 4: 763, 1969.
- 31 Giles, J.P., Mc Collum, R.W., Berndtson, L.W., Jr, Krugman, S.: Viral hepatitis. Relationship of Australia/SH antigen to the Willowbrook MS 2 strain, New Engl. J.Med. 281, 119-122, (1969).
- 32 Ginsberg, A.L., Conrad, M.E., Bancroft, W.H., Ling, C.M., Overby, L.R.,: Prevention of Endemic HAA- positive Hepatitis with Gamma-Globulin, New Engl.J.Med. 286, 562-566 (1972).
- 33 Ginsberg, A.L., Bancroft, W.H., Conrad, M.E.,: Simplified and sensitive detection of subtypes of Australia antigen (HB Ag) using a solid-phase radioimmune assay, J.Lab.Clin.Med., 80:291-296, No.2, August, 1972.
- 34 Gratten, M.J., Entwistle, S.W., Walker, J.A., Mc Connell, D.S.,: Latex-agglutination test for hepatitis-associated antigen, The Lancet, 485, March 3, 1973.

- 35 Hollinger,F.B., Richard Aach,D., Gitnick,G.L., Roche, J.K., Melnick, J.L.,: Limitations of solid-phase radioimmunoassay for HB Ag in reducing frequency of post-transfusion hepatitis, New Engl.J.Med. 289,8, 385-391 (1973).
- 36 Hollinger,F.B., Vorndam,V., Dreesman,G.R.,: Assay of Australia antigen and antibody employing double-antibody and solid-phase radioimmunoassay techniques and comparison with the passive hemagglutination methods, J.Immunol. 107: 1099-1111, No. 4, October 1971.
- 37 Huber,H., Braunsteiner,H.,: Funktion und Bildungszellen von Immunglobulinen, Dtsch.med.Wschr.97 (1972) 292 -296.
- 38 Irwin,G.R., Allen.A.M., Bancroft,W.H., et al: Specifity and sensitivity of radioimmunoassay for hepatitis B antigen -Appl.Microbiol. 1974 28/4 (600-604).
- 39 Jordan,W.C., Spiehler,V., Haendiges,R., Zak,H.E.,: Evaluation of alternative counting methods for radioimmunoassays of hepatitis associated antigen (HBAG) - Clin.Chem. 1974 20/7 (733-737).
- 40 Kim,C.Y., Bissel,D.M.,: Stability of the lipid and protein of hepatitis-associated Australia antigen, J.infect.Dis.123,470,1971.
- 41 Kley,S.,: Falsch-positive Ergebnisse mit dem Latex-fixationstest auf Australia(SH)-Antigen durch Medikamente, Dtsch.med.Wschr.97 (1972); 1547-1549.
- 42 Klossner,M-L., Willman,K.,: Latex-Test, complement fixation, and immunoelectroosmophoresis in detection of Australia antigen, The Lancet, 322-323, Febr.10, 1973.

- 43 Kouroupis,G.M., Leers,W.D.,: A rapid radioimmunoassay method for the detection of hepatitis B antigen - Arch. Ges. Virusforsch. 1974 44/4 (370-376).
- 44 Krugman,S., Giles,J.P., Hammond,J.,: Infectuous hepatitis, evidence of two distinctive clinical, epidemiological and immunological types of infection, J.Amer.med.Ass., 200, 365-373 (1967).
- 45 Lange,W., Köhler,H., Apodaca,J.,: Der Radioimmunoassay in der soliden Phase zum Nachweis von Hepatitis-B-Antigen bei Blutspendern und Hepatitispatienten,Zbl. Bakt.Orig.A226, 443-454 (1974).
- 46 Lange,W., Köhler,H., Apodaca,J.,: Der Nachweis von Hepatitis-B-(Surface)Antigen. Ein Vergleich verschiedener serologischer Verfahren. Dtsch.med.Wschr. 100 (1975), 508-512.
- 47 Lambert,P.H., Tribollet,E., Knoepfel,M., et al: Schweiz.Med.Wschr. 1974 104/4 (128-129).
- 48 Le Bouvier,G.L., Mc Collum,R.W., Hierholzer,W.J., Irwin,G.R., Krugman,S., Giles,J.P.,: Subtypes of Australia antigen and hepatitis-B-virus. J.Amer. med.Ass. 222 (1972) 928.
- 49 Lederbogen,K., Diagnostik 6: 164-166 (1973):Australia-Antigennachweis und Hepatitisprophylaxe.
- 50 Lewis,J.H., Coram,J.E.,: Australia Antigen Detection, Comparison of results obtained with five CEP and one RIA test systems, Transfusion 12: 301-305, No.5, September-October, 1972.
- 51 Ling,C.M., Overby,L.R.,: Prevalence of hepatitis B virus antigen as revealed by direct radioimmune assay with 125-I-antibody,Journal of Immunology 109: 834-841, No. 4, October, 1972.

- 52 Ling, C.M., Decker, R.H., Foemmel, R.S., Overby, L.R.,: Comparison of the confirmation methods for hepatitis B antigen and the nature of false positives detected by 125-I- immunoglobulins. J.Lab.Clin.Med. 1975 86/4 (690-699).
- 53 Magnus, L.O., Espmark, J.A.,: New specificities in Australia antigen positive sera distinct from the Le Bouvier determinants, Journal of Immunology 109: 1017, (1972).
- 54 Meyer zum Büschenfelde, K.H., Arnold, W.,: Klinische Bedeutung des Hepatitis-B-Antigens, Immunität und Infektion 3, Nr.4 (1975), 188-198.
- 55 Miyakawa, Y., Imai, M.,: Application of the paired label radioantibody technique to detection and sub-typing of hepatitis B surface antigen -J. Immun. 1975 114/3 (1135-1137).
- 56 Müller, H., Graul, E.H., Müller, K., Braisz, E.,: Radio-immunologischer Nachweis von HBsAg, Diagnostik 8: 298-302 (1975).
- 57 Müller, R.,: Natur, Eigenschaften, Vorkommen und Nachweis des Hepatitis-B-Antigens, Immunität und Infektion 3, Nr. 4 (1975), 149-158.
- 58 Overby, L.R., Miller, J.P., Smith, I.D., et al: Radio-immunoassay of hepatitis B virus associated (Australia) antigen employing 125-I-antibody - Vox Sang. (Basel) 1973 24/sup. 1 (102-113).
- 59 Pesendorfer, F., Krassnitzky, O., Wewalka, F.,: Immunelektrophoretischer Nachweis von "Hepatitis-Associated-Antigen" (Au/SH-Antigen), Klin. Wschr. 48.Jg., Heft 1, 1970, 58-59.

- 60 Prince,A.M., Proc.nat.Acad.Sci.USA (Wash.) 60:814-821 (1968): An antigen detected in the blood during the incubation period of serum hepatitis.
- 61 Prince,A.M., Hargrove,R.L., Szmuness,W., Cherubin,C.E., Fontana,V.J., Jeffries,G.H.,: Immunologic distinction between infectious and serum hepatitis, New Engl. Journal of Med. 282, No.18, 987-991, April 30, 1970.
- 62 Prince,A.M., Brotman,B., Jass,D., Ikram,H.,: Specificity of the direct solid-phase radioimmunoassay for detection of hepatitis-B-antigen, The Lancet: 1346 (1973), June16.
- 63 Prince,A.M., Jass,D.,: Kinetic studies on the direct solid phase radioimmunoassay for hepatitis B antigen-Vox.Sang. (Basel) 1974 26/3 (209-221).
- 64 Purcell,R.H., Holland,P.V., Walsh,J.H., et al: A complement-fixation test for measuring Australia antigen and antibody. J.Infect.Dis.120: 383-386,(1969).
- 65 Rothenberger,W.,: Celluläre Immunreaktionen gegen aggregiertes Human-Gamma-Globulin bei der primär-chronischen Polyarthrit. Klin. Wschr. 50,1019-1021, (1972).
- 66 Sauer,H., Marklein,G., Schafer,E.,: Zur Frage der Kreuzreaktionen mit Hepatitis B Antigen (Australia Antigen) im Ausria 125 Testsystem-Z.Immunitätsforsch. Exp.Immun. 1974 146/5 (414-422).
- 67 Schlicht,I., Weise,W., Kutsch,W., Martin,W.,: Nachweis des Australia-Antigens im Serum Leberkranker. Dtsch.med.Wschr. 99 (1974),671-675.
- 68 Schober,A., Thomssen,R.,: Beitrag zur Charakterisierung des Australia-SH-Antigens. Klin.Wschr., 391-392,1972.

- 69 Schober,A., Thomssen,R., Kaboth,U.,: Serologische Subtypen des Hepatitis-B-Antigens (Australia-Antigen). Dtsch.med.Wschr.97 (1972), 1579-1583.
- 70 Schober,A., Thomssen,R.,: Natur und Nachweis des Hepatitis-B-(Australia)-Antigens und seines Antikörpers. Internist 14, 546-553 (1973).
- 71 Strohm,W.D., Schubert,J.Ch.F.,: Die akute Virushepatitis: Diagnostische Abgrenzung des Typs B. Dtsch.Ärzteblatt 46, 3187-3193, 13. November 1975.
- 72 Thamer,G.,: Das Australia-Antigen und seine klinische Bedeutung. Dtsch.med.Wschr.99 (1974), 711-715.
- 73 Valentin,N., Rettinghaus,R., Deutsche Abbott GmbH Ingelheim,: Persönliche Mitteilung im Juni 1973
- 74 Vyas,G.N., Shulman,N.R.,: Hemagglutination assay for antigen and antibody associated with viral hepatitis. Science 170: 332, 1970.
- 75 Walsh,J.H., Yalow,R., Berson,S.A.,: Detection of Australia antigen and antibody by means of radioimmunoassay techniques. J Infectious Dis. 121: 550-554, No.5, May, 1970.
- 76 Walsh,J.H., Yalow,R.S., Berson,S.A.,: Radioimmunoassay of Australia antigen. Vox Sanguinis 19: 217-224, September-October, 1970.
- 77 Zeidler,U., Baruth,B., Deicher,H.,u.a.: Radioimmunoassay zum Nachweis von Hepatitis B (HB,Australia) Antigen im Serum- Z.Klin.Chem.Klin.Biochem. 1973, 11/12 (521-528).

Herrn Professor Dr.med. F. Wolf danke ich
ergebenst für die Überlassung des Themas und
die mir stets zuteil gewordene Förderung.

Herrn AOR Priv.Doiz. Dr. H.-W. Baenkler
(Inst. f. klin. Immunologie) danke ich
für die wertvollen Hinweise bei der Bearbeitung
des Themas.

LEBENS LAUF

Als Sohn des Wilhelm Tichy und seiner Ehefrau Martha Tichy, geborene Schwab, wurde ich am 15. Januar 1948 in Regensburg geboren.

Von 1954 bis 1958 besuchte ich die Pestalozzi-Schule in Regensburg. Im September 1958 erfolgte der Eintritt in das Goethe-Gymnasium in Regensburg. Die Reifeprüfung legte ich im Sommer 1967 ab. Nach 18-monatigem Wehrdienst in einem Sanitätsbataillon begann ich das Studium der Humanmedizin an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg. Nach der ärztlichen Vorprüfung im Sommer 1971 setzte ich das Studium an der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen fort, das ich am 2. Febr. 1975 mit dem Staatsexamen abschloß. Von April 1975 bis März 1976 war ich als Medizinalassistent am Kreiskrankenhaus Kelheim tätig. Seit der Approbation am 31. März 1976 befinde ich mich in der Ausbildung zum Fach - Anaesthesisten im Krankenhaus der Barmherzigen Brüder Regensburg.

Erlangen, im März 1977

Rainer Franz T i c h y

Copy - Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197